

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Drewelow)
des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Drewelow)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

**Elektrolytstörungen als schwerwiegende unerwünschte
Arzneimittelwirkungen, die zur Krankenhausaufnahme führten:
Charakterisierung der Fälle und Signaldetektion von
Arzneimittel-Interaktionen.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von:
Michaela Philipp
Rostock, 23.10.2016

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. C. Reisinger
Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für
Innere Medizin

Betreuer: Dr. med. Silke Müller
Universitätsmedizin Rostock, Institut für Klinische
Pharmakologie, Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. B. Drewelow
Universitätsmedizin Rostock, Institut für Klinische
Pharmakologie, Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch
Universitätsklinikum Rostock
Abt. für Pneumologie

3. Gutachter: PD Dr. med. habil. Katrin Farker
Universitätsklinikum Jena, Universitäres Zentrum für
Pharmakotherapie und Pharmakoökonomie

Einreichung: 23.10.2016
Verteidigung: 20.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Verzeichnis der Abbildungen	IV
Verzeichnis der Tabellen	V
Liste der Abkürzungen	VI
1 Einleitung und Zielstellung.....	1
2 Methodik.....	4
2.1 Datenbank von Verdachtsfällen unerwünschter	4
Arzneimittelwirkungen des Pharmakovigilanzentrums	4
Rostock, die zur Krankenhausaufnahme führten	4
2.1.1 Kausalitätsbewertung.....	5
2.1.2 Vermeidbarkeit und Klassifizierung der UAW	6
2.2 Einteilung in Fälle und Kontrollgruppe.....	8
2.3 Disproportionalitäts-Analysen.....	9
2.3.1 Assoziation zwischen einer definierten AZM-Exposition und einer.....	9
Elektrolytstörung	9
2.3.2 Assoziation zwischen einer definierten AZM-Interaktion und einer.....	11
Elektrolytstörung	11
3 Ergebnisse.....	12
3.1 Gesamtpopulation Elektrolytstörungen	12
3.2 Hyperkaliämie	13
3.2.1 Deskriptive Analyse.....	13
3.2.1.1 Demographische Daten	13
3.2.1.2 BMI.....	14
3.2.1.3 Komorbiditäten.....	15
3.2.1.4 Klinische Manifestation.....	16
3.2.1.5 Vermeidbarkeit und Klassifizierung.....	16
3.2.1.6 Paraklinik.....	17
3.2.1.7 Involvierte Arzneimittel	17
3.2.2 Disproportionalitäts-Analysen	18
3.2.2.1 AZM	18
3.2.2.2 AZM-Interaktionen.....	19
3.3 Hypokaliämie	20
3.3.1 Deskriptive Analyse.....	20
3.3.1.1 Demographische Daten	20
3.3.1.2 BMI.....	21
3.3.1.3 Komorbiditäten.....	22
3.3.1.4 Klinische Manifestation.....	23
3.3.1.5 Vermeidbarkeit und Klassifizierung.....	23
3.3.1.6 Paraklinik.....	23

3.3.1.7	Involvierte Medikamente.....	24
3.3.2	Disproportionalitäts-Analyse	25
3.3.2.1	AZM	25
3.3.2.2	AZM-Interaktionen.....	25
3.4	Hypernatriämie	26
3.4.1	Deskriptive Analyse.....	26
3.4.1.1	Demographische Daten	26
3.4.1.2	BMI.....	26
3.4.1.3	Komorbiditäten.....	26
3.4.1.4	Klinische Manifestation.....	27
3.4.1.5	Vermeidbarkeit und Klassifizierung.....	27
3.4.1.6	Paraklinik.....	27
3.4.1.7	Involvierte Medikamente.....	28
3.5	Hyponatriämie	29
3.5.1	Deskriptive Analyse.....	29
3.5.1.1	Demographische Daten	29
3.5.1.2	BMI.....	30
3.5.1.3	Komorbiditäten.....	31
3.5.1.4	Klinische Manifestation.....	32
3.5.1.5	Vermeidbarkeit und Klassifizierung.....	32
3.5.1.6	Paraklinik.....	33
3.5.1.7	Involvierte Medikamente.....	33
3.5.2	Disproportionalitäts-Analyse	34
3.5.2.1	AZM	34
3.5.2.2	AZM-Interaktionen.....	35
4	Diskussion.....	37
4.1	Methodik.....	37
4.1.1	Reporting Odds Ratio (ROR)	38
4.1.2	Fehlinterpretationen von Signalen	39
4.2	Elektrolytstörungen	41
4.2.1	Allgemeines	41
4.2.1.1	Pharmakokinetik und -dynamik	41
4.2.1.2	Polypharmazie	43
4.2.1.3	Vermeidbarkeit	44
4.2.1.4	Geschlecht als Risikofaktor	45
4.2.2	Kaliumstoffwechsel	46
4.2.2.1	Hyperkaliämie	46
4.2.2.2	Hypokaliämie	48
4.2.3	Natriumstoffwechsel.....	50
4.2.3.1	Hyponatriämie	50
4.2.3.2	Hypernatriämie	54
5	Zusammenfassung	58

6 Literaturverzeichnis	61
Thesen.....	VI
Danksagung.....	VIII
Eidesstattliche Erklärung	IX
Anhang	VI

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Altersverteilung bei Patienten mit Hyperkaliämie	14
Abb. 2	BMI der Patienten mit Hyperkaliämie.....	15
Abb. 3	Komorbiditäten bei Patienten mit Hyperkaliämie	15
Abb. 4	Involvierte Arzneimittel bei Patienten mit Hyperkaliämie.....	18
Abb. 5	Altersverteilung bei Patienten mit und ohne Hypokaliämie	21
Abb. 6	BMI der Patienten mit Hypokaliämie.....	22
Abb. 7	Komorbiditäten bei Patienten mit Hypokaliämie	22
Abb. 8	Involvierte Arzneimittel bei Patienten mit und ohne Hypokaliämie.....	24
Abb. 9	Altersverteilung der Patienten mit und ohne Hyponatriämie	30
Abb. 10	BMI der Patienten mit Hyponatriämie	31
Abb. 11	Komorbiditäten der Patienten mit Hyponatriämie	31
Abb. 12	Involvierte AZM bei Patienten mit und ohne Hyponatriämie	34

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1	Triggerdiagnosen (nach Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren)-----	4
Tab. 2	4-Felder-Tafel-----	9
Tab. 3	4-Felder-Tafel; Bsp. Hyponatriämie und Schleifendiuretika-----	10
Tab. 4	Gesamtpopulation Elektrolytstörungen -----	12
Tab. 5	Demographische Daten der Patienten mit und ohne Hyperkaliämie -----	13
Tab. 6	Klinische Manifestation der Patienten mit Hyperkaliämie-----	16
Tab. 7	Schweregradeinteilung der Hyperkaliämie nach CTCAE -----	17
Tab. 8	ROR für AZM bei Patienten mit Hyperkaliämie-----	18
Tab. 9	ROR für AZM-Interaktionen bei Patienten mit Hyperkaliämie -----	19
Tab.10	Demographische Daten der Patienten mit und ohne Hypokaliämie -----	20
Tab.11	Klinische Manifestation bei Patienten mit Hypokaliämie -----	23
Tab.12	Schweregradeinteilung der Hypokaliämie nach CTCAE -----	24
Tab.13	ROR der AZM bei Patienten mit einer Hypokaliämie -----	25
Tab.14	ROR der AZM-Interaktionen bei Patienten mit Hypokaliämie -----	25
Tab.15	Schweregradeinteilung einer Hyponatriämie nach CTCAE -----	27
Tab.16	Demographische Daten der Patienten mit und ohne Hyponatriämie-----	29
Tab.17	Klinische Manifestation der Patienten mit Hyponatriämie -----	32
Tab.18	Schweregradeinteilung nach CTCAE -----	33
Tab.19	ROR der AZM der Patienten mit Hyponatriämie -----	34
Tab.20	ROR der AZM-Interaktion Thiazid +Antiepileptikum der Patienten mit Hyponatriämie -----	35
Tab.21	ROR der AZM-Interaktion Schleifendiuretikum + Antiepileptikum der Patienten mit Hyponatriämie-----	35
Tab.22	ROR der AZM-Interaktion Schleifendiuretikum + Thiazid der Patienten mit-----	36
Tab.23	ROR der AZM-Interaktion Ulkustherapeutikum + Antiepileptikum der Patienten mit Hyponatriämie-----	36
Tab.24	ROR der AZM-Interaktion Ulkustherapeutikum + Thiaziddiuretikum der Patienten mit Hyponatriämie-----	36
Tab.25	Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion [27]-----	42
Tab.26	Altersassoziierte Veränderungen mit Relevanz für Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [27]-----	42

Liste der Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
AT ₁ -Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
AZM	Arzneimittel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
Mio.	Million
NaCl	Natrium-Chlorid
NDI	Nephrogener Diabetes insipidus
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OR	Odds Ratio
PIM	potentiell inadäquate Medikamente
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
PRR	Proportional Reporting Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROR	Reporting Odd Ratio
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung und Zielstellung

Die medikamentöse Therapie ist mit 30 Mrd. jährlich verordneter Tagesdosen die am häufigsten durchgeführte Art der medizinischen Behandlung in Deutschland. Bei über 50.000 verfügbaren Arzneimitteln in Deutschland sind Anzahl und Art von Interaktionen sowie Nebenwirkungen von Arzneimitteln für Mediziner nur schwer zu überschauen [1]. Die unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist definiert als Reaktion auf eine Medikamentengabe, die ihrer Natur oder Schwere nach nicht mit der erwarteten Charakteristik der Medikamentenwirkung übereinstimmt. Von einer schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung spricht man, wenn infolge der Arzneimitteltherapie Tumorerkrankungen oder kongenitale Anomalien auftreten, wenn eine Krankenhausaufnahme oder Verlängerung einer bereits bestehenden Krankenhausbehandlung notwendig wird oder wenn die Arzneimittelwirkung zu einer signifikanten Behinderung führt [2]. Etwa zwischen 2-20 % aller Krankenhausaufnahmen beruhen auf UAW wie Daten aus Deutschland und anderen Ländern belegen [3], von denen mindestens 50 % durch geeignete Maßnahmen hätten verhindert werden können. Dabei resultieren neben medizinischen Problemen vor allem finanzielle Belastungen für das Gesundheitswesen. Schätzungsweise müssen etwa 350-400 Mio. Euro jährlich alleine für die UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen in Deutschland aufgebracht werden. Ferner verlängert eine UAW die stationäre Verweildauer um etwa 2 Tage bzw. führt zu einem Kostenanstieg um etwa 2000 US-Dollar [3]. Demzufolge ist die Erkennung, Berichterstattung sowie die Vermeidung der UAW unerlässlich für eine kontinuierliche Verbesserung im Arzneimittelgebrauch hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie.

Betrachtet man die Gesamtmenge der schwerwiegenden UAW, die zur stationären Aufnahme und z.T. auch zum Tode führen, so werden diese durch Antikoagulanzen, NSAR und Herz-Kreislaufkrankungen hervorgerufen und betreffen Blutungen, kardiovaskuläre Störungen und Entgleisungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes [3]. Zu Letzteren zählen vor allem die Störungen des Kalium- und Natriumstoffwechsels. Kaliumstoffwechselstörungen sind bekannte schädliche Arzneimittelnebenwirkungen, die zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod führen können. Ein pathologischer Kaliumplasmaspiegel ist das Ergebnis einer gestörten Kaliumbilanz oder Kaliumverteilung zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Das Verhältnis von extrazellulärer zu intrazellulärer Kaliumkonzentration mit einer physiologisch intrazellulär (125-140 mmol/l) nahezu 30-fach höheren Kaliumkonzentration als extrazellulär (3,5-5,0 mmol/l), ist für die transmembrane Spannung von erregbaren Zellen verantwortlich. Aufgrund dieser geringfügigen extrazellulären Plasmakaliumkonzentration führen bereits marginale Änderungen der Plasmakonzentration zu einer signifikanten Veränderung des intra- und extrazellulären Kaliumgradienten sowie des Ruhemembranpotentials, wodurch verschiedene Formen maligner und potenziell letaler Rhythmusstörungen wie AV-Blockierungen, Asystolie, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern auftreten können. Die wesentlichen Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Kaliumgradienten sind die transzelluläre Kalium-

Verschiebung von extrazellulär nach intrazellulär sowie die gesteigerte renale und fäkale Ausscheidung. Aufgrund der gesteigerten renalen Ausscheidung durch Medikamente wie z.B. bei Thiazid- und Schleifendiuretika, kann eine Hypokaliämie auftreten. Ebenso bedeutsam ist die intrazelluläre Kaliumverschiebung infolge von Insulintherapie und β -adrenerger Rezeptorstimulation. Andererseits kann eine medikamenteninduzierte Hyperkaliämie vor allem durch die gestörte tubuläre Sekretion in der Niere durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems insbesondere durch Spironolacton, ACE-Hemmer und AT_1 -Blocker bedingt sein, während NSAR und Digoxin durch Modifizierung der transzellulären Kaliumverteilung sowie ebenso durch Reduktion des intrazellulären Ionentransports eine Hyperkaliämie induzieren [4].

Die häufigste Elektrolytstörung ist hingegen die Hyponatriämie, welche unabhängig von der Grunderkrankung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Trotz ihrer hohen Prävalenz wird eine Hyponatriämie nicht selten unterschätzt und in der klinischen Praxis nicht immer richtig wahrgenommen. Sie präsentiert sich in Abhängigkeit von Entwicklungsdauer und Schweregrad durch ein breites neurologisches Spektrum von Adynamie über Gangstörungen bis hin zu Synkopen und Koma. Die zugrunde liegenden Ursachen können vielfältig sein. Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion ist mit 1/3 der Fälle die häufigste Ursache und wird neben neurologischen, pneumologischen und malignen Erkrankungen, vor allem durch zahlreiche Medikamente aus der Neurologie und Psychiatrie wie Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antipsychotika (z.B. Carbamazepin, Valproinsäure) verursacht. Einen Sonderstatus nehmen die Thiaziddiuretika ein, welche sowohl über eine ADH-Wirkung am Sammelrohr als auch über eine Verminderung des effektiven arteriellen Blutvolumens eine Hyponatriämie bedingen können [5].

Viele dieser Medikamente sind bereits lange zugelassen. Aber nicht alle unerwünschten Wirkungen sind bekannt. Ursächlich ist vor allem die Unterrepräsentation von Risikopopulationen (z.B. geriatrischen Patienten, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) in Studien. Ebenfalls sind Komedikationen in Studien nur sehr eingeschränkt zugelassen und spiegeln keinesfalls den klinischen Alltag wieder. So konnte nach Veröffentlichung der RALES-Studie (Randomized Aldactone Evaluation Study) [6] 1999 eine Zunahme der Hyperkaliämie als UAW beobachtet werden. Ursächlich hierfür ist die in dieser Studie demonstrierte Reduktion der Mortalität und Morbidität durch Hinzunahme eines Aldosteron-Antagonisten zur bisherigen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (z.B. ACE-Hemmer, AT_1 -Blocker). Zwar war in dieser placebokontrollierten Studie die Inzidenz einer Hyperkaliämie gering und vergleichbar zwischen beiden Gruppen, aber im Vergleich zur klinischen Praxis sind in dieser Studie nur Patienten unter strengen Einschlusskriterien (z.B. keine chronische Niereninsuffizienz) berücksichtigt worden. Daher besteht ein großes Interesse an der Identifizierung von medikamenteninduzierten Elektrolytstörungen und deren Epidemiologie, deren Inzidenz der zur Krankenhausaufnahme geführten sowie während des stationären Aufenthaltes entwickelten Elektrolytstörungen. Diese Weiterbeobachtung nach der Zulassung der jeweiligen Medikamente erfolgt durch Systeme der Spontanberichterfassung sowie durch weitere Datenbanksysteme. Einzelne Fallberichte sind nicht immer zur Erkennung von

Zusammenhängen geeignet. Außerdem stellen sich große Datensammlungen oft sehr unübersichtlich dar. Diesbezüglich setzt man sich bereits seit Jahren mit statistischen Möglichkeiten der Signalgenerierung auseinander, um potentielle Anzeichen für Risiken unter Arzneimitteltherapien frühzeitig aus diesen Datensammlungen ablesen zu können. Angewendet werden u.a. Disproportionalitätsanalysen. Bei zunehmender Polypharmazie stehen vor allem potentielle Risiken durch Arzneimittelinteraktionen im Vordergrund. Gleichmaßen werden auch in diesem Zusammenhang Verfahren zur Signalgenerierung entwickelt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der Daten des regionalen Pharmakovigilanzentrums Rostock zum einen die Fälle mit schwerwiegenden (zur Krankenhausaufnahme führenden) Elektrolytstörungen zu erfassen und zu beschreiben sowie zum anderen Assoziationen von schwerwiegenden Elektrolytstörungen bei der Anwendung bestimmter Arzneimittel, Arzneimittelkombinationen oder mit anderen Risikofaktoren zu evaluieren. Schließlich sollte geprüft werden, inwieweit vorgeschlagene Verfahren der Disproportionalitätsanalyse zur Signalgenerierung von Arzneimittelinteraktionen in einer UAW-Datenbank geeignet sind.

2 Methodik

2.1 Datenbank von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen des Pharmakovigilanzentrums Rostock, die zur Krankenhausaufnahme führten

Im Rahmen des durch den BfArM geförderten Forschungsvorhabens zur Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die zu Krankenhausaufnahmen führten, wurden durch das Institut für Klinische Pharmakologie der Universitätsmedizin Rostock als Mitglied des Netzwerks regionaler Pharmakovigilanzzentren systematisch alle nicht-elektiven stationären Aufnahmen in internistischen Kliniken Rostocks dahingehend untersucht, inwieweit die Krankenhausaufnahme möglicherweise infolge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung erfolgte. Diese Verdachtsfälle schwerwiegender UAW wurden standardisiert erfasst, klinisch pharmakologisch bewertet, an das BfArM gemeldet und anonymisiert in einer Datenbank erfasst. Diese Datenbank ist Grundlage aller weiteren Untersuchungen und daher sollen die Grundzüge der Datenerhebung im Weiteren kurz dargestellt werden.

Die Erfassung der UAW-Verdachtsfälle erfolgte in Rostock zunächst über die auf den internistischen Stationen tätigen Ärzte. Diese wurden vor Beginn über Durchführung und Ziele des Projektes informiert sowie durch entsprechende Schulungen auf das Erkennen spezifischer Symptome, die mit einer möglichen UAW einhergehen könnten, sensibilisiert. Sehr hilfreich für jenes Erkennen waren die auf den Stationen ausgehändigten Listen mit sogenannten „Triggersymptomen“. Dabei handelt es sich um Ereignisse oder Zustände, welche bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen häufig zu beobachten sind (**Tab. 1**).

Tab. 1 Triggerdiagnosen (nach Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren)

Kardiovaskuläre Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unklare Synkopen ▪ Vorhofflimmern und Kammerflimmern ▪ Blockbildung ▪ Blutdruck-Abfall/Anstieg
Akute gastrointestinale Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teerstuhl, Bluterbrechen ▪ Abdominalschmerz ▪ Übelkeit, Erbrechen ▪ Diarrhoe/Obstipation
Blutbildungsstörungen, Störungen der Blutgerinnung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Purpura, Hämatome ▪ Hämaturie ▪ Leukozytopenie ▪ Anämie ▪ Thrombozytopenie ▪ Panzytopenie
Allergische Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchospasmus, Laryngospasmus ▪ Dyspnoe, Lungenödem ▪ Hautveränderungen (Rötung, Schwellung, ▪ Juckreiz, Blasenbildung)

Leberfunktionsstörungen/ - parenchymstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ikterus
Nierenfunktionsstörungen, Nephropathien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oligurie/ Anurie ▪ Hypoproteinämie
ZNS-Symptomatik und psychische Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypokinese/Dyskinesie ▪ Rigor ▪ Motorische Unruhe ▪ Verwirrtheit, Halluzination ▪ Krämpfe ▪ Parästhesien
Stoffwechselstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglykämie ▪ Hyperglykämie
Sonstige Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tinnitus ▪ Gesichtsfeldeinschränkungen ▪ Geschmacksstörungen ▪ Myopathien

Nicht erfasst wurden im Rahmen des Projektes UAW, die durch eine zytostatische Therapie bei onkologischen Patienten auftraten, schwere kutane Nebenwirkungen und Suizide, bei denen nicht ein Medikament als entscheidend begünstigender Faktor für das Ereignis verantwortlich gemacht werden konnte sowie UAW durch Blutprodukte. Die Mitarbeiter des zugehörigen Institutes für klinische Pharmakologie erkundigten sich regelmäßig auf den Stationen nach entsprechenden UAW-Verdachtsfällen. Bei Vorhandensein wurden die Akten der Patienten evaluiert hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes, klinischer Symptome und Laborparameter. Ebenfalls wurde möglichst direkt mit dem Patienten eine ausführliche Krankheits- und Medikamentenanamnese erhoben und deren weiterer Krankenhausaufenthalt beobachtet und dokumentiert.

Die Erfassung der patientenbezogenen Daten erfolgte unter Berücksichtigung der länderspezifischen Datenschutzgesetze und Bestimmungen. Jeder UAW-Fall wurde bei der Bearbeitung durch eine Zahl pseudonymisiert.

Alle gesammelten Daten wurden nach WHO-Art kodiert, in vorgefertigte Formulare eingetragen und später in EDV-Systeme überführt. Neben quantitativen Parametern (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) sowie qualitativen Parametern (chronischer Nikotin- und Alkoholkonsum; Vorerkrankungen), wurden Laborwerte bei Aufnahme sowie die einzelnen Arzneimittel aufgeführt. Schließlich erfolgte eine Beurteilung hinsichtlich einer Kausalität, Klassifizierung sowie der Vermeidbarkeit einer UAW.

2.1.1 Kausalitätsbewertung

Zunächst wurden alle Informationen über gemeldete Patienten mit dem Verdacht auf UAW von Mitarbeitern der klinischen Pharmakologie erfasst und primär auf ihre Kausalität hin überprüft. Hierzu wurden die jeweils eingenommenen Medikamente auf ihre möglichen Wirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit gleichzeitig eingenommenen Medikamenten analysiert und mit den bei den Patienten aufgetretenen Wirkungen verglichen.

Hilfreich waren dabei vor allem die Fachinformationen der Hersteller, die Rote Liste, die Gelbe Liste sowie Fachliteratur für Pharmakologie. Ebenfalls wurden Verdachtsfälle mit neu aufgetretenen, bislang unbekannten UAW weitergeleitet, bei denen ein chronologischer oder symptomatischer Zusammenhang mit der Einnahme eines Medikamentes besteht.

Im Rahmen der sekundären Kausalitätsanalyse wurde zur weiteren Beurteilung der aufgetretenen Nebenwirkung und den in diesem Zeitraum eingenommenen Medikamenten der Entscheidungsalgorithmus von Bégaud et al. angewandt (siehe Anhang 1). Dabei erfolgt für jedes eingenommene Medikament eine Einstufung hinsichtlich des chronologischen und symptomatischen Zusammenhanges mit der UAW. Daraus resultiert für jedes Medikament ein Imputabilitäts- (Beschuldigungs-) score von I0 bis I4. Hierbei bedeutet I0, dass ein Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und unerwünschtem Ereignis ausgeschlossen ist, I1 besagt, dass der Zusammenhang zweifelhaft ist, I2 er ist möglich, I3 er ist wahrscheinlich und I4 er ist sehr wahrscheinlich. Mittels dieses Verfahrens konnten auch mehrere gleichzeitig eingenommene Medikamente als sehr wahrscheinlich mit der UAW im Zusammenhang stehend bewertet werden.

2.1.2 Vermeidbarkeit und Klassifizierung der UAW

Vermeidbarkeit der UAW

Im Rahmen der Analyse von UAW wurden die aufgetretenen Fälle auf ihre Vermeidbarkeit hin untersucht. Dazu diente ein spezieller Fragebogen, der vor allem die Ergebnisse der Arbeiten von Hallas et al. 1992, Hartwig et al. 1992 und Pearson et al. 1994 berücksichtigte [7–9]. Bei der Beurteilung jedes einzelnen UAW-Falles wurde dieser Bogen vom Mitarbeiter des Institutes für klinische Pharmakologie einheitlich mit beantwortet. Er setzt sich aus folgenden Fragen zusammen:

1. Wurden die UAW durch ein Medikament verursacht, dessen Einnahme unnötig war?
2. Wurde die UAW durch Medikamenteneinnahme zu einem Zeitpunkt verursacht, als die Einnahme bereits nicht mehr notwendig war?
3. War das Medikament, das die UAW verursacht hat, nicht an Alter, Gewicht, Organfunktion sowie Art und Schwere der Erkrankung des Patienten angepasst?
4. War das verdächtige Medikament eindeutig ungeeignet oder kontraindiziert?
5. Waren Dosierung, Applikationsweg, Häufigkeit der Applikation des verdächtigten Medikamentes eindeutig ungeeignet für Alter, Gewicht sowie Art und Schwere der Erkrankung der Patienten?
6. Wurde eine notwendige Dosisanpassung renal eliminierter Substanzen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt?

7. Wurden notwendige und geeignete Kontrolluntersuchungen nicht durchgeführt bzw. deren Ergebnisse nicht zur Kenntnis genommen?
8. Hatte der Patient eine bekannte Allergie bzw. bereits früher eine UAW auf das gleiche Medikament?
9. War eine bekannte und in der Fachinformation aufgeführte Medikamenteninteraktion an der UAW beteiligt?
10. Wurde das verdächtige Medikament anders als vom Arzt verordnet angewendet?
11. Wurde die UAW durch ein Medikament verursacht, das nicht aktuell vom Arzt verordnet ist?
12. Wurden notwendige und allgemein akzeptierte Präventionsmaßnahmen nicht durchgeführt?
13. Wurde in den letzten vier Wochen ein neues Medikament verschrieben?
14. Gab es in den letzten vier Wochen einen Arztbesuch?

Die UAW galt als vermeidbar, sobald eine Frage als „Ja“ beantwortet wurde.

Klassifizierung der UAW

Eine Einteilung der unerwünschten Arzneimittelereignisse lässt sich nach unterschiedlichen Kriterien vornehmen. Im Folgenden wird nach der Schwere unterschieden.

Die Einteilung der Schwere ist nach Hartwig et al. [8] in 7 verschiedene Grade möglich:

1. Es ist eine UAW aufgetreten, aber es war keine Veränderung der Behandlung mit dem verdächtigten Medikament notwendig.
2. Jede UAW, die eine Unterbrechung, einen Abbruch oder andere Änderungen der Behandlung mit dem verdächtigten Medikament notwendig macht, bei der aber kein Antidot noch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes nötig war.
3. Jede UAW des Levels 2, bei der ein Antidot sowie andere spezifische Behandlungen und/ oder die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes notwendig sind.
4. Jede UAW des Levels 3, die den Krankenhausaufenthalt um mindestens 1 Tag verlängert oder Grund der Krankenhausaufnahme ist.
5. Jede UAW des Levels 4, die Intensivpflege notwendig macht.
6. Jede UAW, die zu einer dauerhaften Schädigung des Patienten führt.
7. Jede UAW, die direkt oder indirekt zum Tode des Patienten führt.

2.2 Einteilung in Fälle und Kontrollgruppe

Im Rahmen der ersten Recherchen von Elektrolytstörungen infolge unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind vor allem Störungen des Kalium- und Natriumstoffwechsels bedeutsam. Arzneimittelinduzierte Störungen im Calcium-, Magnesium- oder Phosphatstoffwechsel sind hingegen nur vereinzelt vorkommend. Um eine aussagefähige Datengrundlage zu gewährleisten, erfolgte bei der Generierung der Fälle die Begrenzung auf Störungen des Natrium- und Kaliumstoffwechsels.

Zu Beginn wurden aus der Literatur typische Symptome erarbeitet, die sich auf Elektrolytstörungen zurückführen lassen. Auf dessen Grundlage wurden anschließend aus der elektronischen Datenbank die folgenden UAW-Bezeichnungen herausgefiltert, hinter denen sich vermutlich ursächlich Elektrolytstörungen verbargen: „Alkalose metabolisch“, „Arrhythmia absoluta“, „Arrhythmie NNB“, „AV-Block“, „AV-Block II. Grades“, „AV-Block III. Grades“, „Bewusstseinsstörung“, „Bradykardie“, „Elektrolytstörungen“, „Erbrechen“, „Exsikkose“, „Herzrhythmusstörungen NNB“, „Hyperkaliämie“, „Hypokaliämie“, „Hyponatriämie“, „Hypovolämie“, „komatöser Zustand“, „Krampfanfälle NNB“, „Obstipation“, „Orthostatische Beschwerden“, „QT-Verlängerung“, „Rhabdomyolyse“, „Sinusbradykardie“, „Somnolenz“, „Synkope“, „Synkope vasovagal“, „SA-Block“, „Übelkeit“, „Tremor“, „Verwirrtheit“. Diese Filterung wurde auf die Jahre 2003/04 und 2006/07 begrenzt. Zu den daraus gewonnenen 257 Fallnummern wurden anschließend die ausführlichen Fallbeschreibungen herausgesucht und mit Hilfe der Laborwerte die tatsächlichen Fallzahlen (n=130), die mit Elektrolytstörungen einhergehen, ermittelt und in eine eigene Excel-Datei eingetragen.

Die Excel-Datei enthält neben den demografischen Angaben des Patienten, Laborwerte, Vorerkrankungen und die Angaben der eingenommenen Medikamente sowie die Auswertung der UAW hinsichtlich Vermeidbarkeit und Klassifizierung.

Zur weiteren statistischen Auswertung war es notwendig eine Vergleichsgruppe zu gewinnen. Hierzu wurden alle anderen Fälle der Jahre 03/04 sowie 06/07, die keine Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, -natriämie; Hypokaliämie, -natriämie) aufwiesen hinsichtlich folgender Parameter und AZM erfasst und in die Auswertungs-Datei unter SPSS 15.0 übertragen. Dazu zählten im Folgenden: Geschlecht, Alter, Gesamtanzahl der Medikamente, Anzahl der verdächtigen Medikamente sowie die Kategorien: ACE-Hemmer, AT₁-Blocker, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, Aldosteron-Antagonisten, Antiepileptika, SSRI, NSAR, Ulkustherapeutika, Neuroleptika, orale Antidiabetika und Insulin. Die Auswahl der AZM für die Kontrollgruppe beruhte auf eine primäre Vorauswertung der AZM-Häufigkeiten in der Gruppe der Patienten mit Elektrolytstörungen und einer anschließenden Beurteilung der Pharmakokinetik sowie -dynamik der AZM mittels Fachinformation. Beide Gruppen wurden nun hinsichtlich der vermeintlich verdächtigen Arzneimittel untersucht.

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 15.0.

2.3 Disproportionalitäts-Analysen

Ein Ziel der Untersuchungen bestand darin festzustellen, inwieweit die vorhandene Datenbasis geeignet ist, Assoziationen zwischen dem Auftreten einer Elektrolytstörung und der Exposition gegenüber einem einzelnen AZM sowie möglichen AZM-Interaktionen herauszustellen. Hierfür wurden Disproportionalitäts-Analysen als quantitative Methoden der Signalgenerierung angewandt, die von verschiedenen nationalen Zentren zur Erkennung unerwünschter AZM-Wirkungen wie z.B. das Pharmakovigilanzzentrum Lareb in den Niederlanden, im Bereich der Spontanberichterstattung verwendet werden [10].

2.3.1 Assoziation zwischen einer definierten AZM-Exposition und einer Elektrolytstörung

Die Basis jeder Disproportionalitätsanalyse ist grundsätzlich das angenommene Prinzip einer Fall-Kontrollstudie. Alle ermittelten UAW-Fälle mit einer Elektrolytstörung in den Jahren 2003/04 und 2006/07 sind hierbei definiert als Fallgruppe. Alle anderen in die Datenbank aufgenommenen UAW-Fälle aus diesen Zeiträumen dienen als Kontrollgruppe. Im nächsten Schritt wird der Anteil der Patienten, die ein bestimmtes verdächtiges Arzneimittel eingenommen haben für die Fall- und Kontrollgruppe ermittelt und in Relation gesetzt.

Hierfür wurde das reporting odds ratio (ROR) angewandt. Das ROR ist definiert als Verhältnis zwischen der relativen Chance für Exposition der berichteten Fälle unter Einnahme des verdächtigen Medikamentes und der relativen Chance für Exposition unter der Kontrollgruppe. Das ROR liefert somit eine Aussage über eine Disproportionalität einer bestimmten Arzneimiteleinahme zwischen Fall- und Kontrollgruppe und kann somit ein Signal für ein Risiko eines Arzneimittels für die Entwicklung einer Elektrolytstörung darstellen [11]. Bezogen auf die untere 4-Felder-Tafel (**Tab. 2**) ergibt sich für das ROR folgender Quotient:

$$(a/c) / (b/d)$$

Dieser kann durch den 95 % Konfidenzintervall dargestellt werden.

Tab. 2 4-Felder-Tafel

	Elektrolytstörung	Andere
AZM-Exposition	A	B
Nicht exponiert	C	D

Um einem Confounding durch andere bekannte oder vermutete mögliche Risikofaktoren (z.B. Geschlecht, andere Arzneimittel) zu begegnen erfolgte eine Adjustierung an diese Kovariablen (Geschlecht, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonist, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, Aldosteron-Antagonist, SSRI, Antiepileptika, Neuroleptika, Insulin, orale Antidiabetika) mittels logistischer Regression. Das resultierende adjustierte ROR mit 95 % Konfidenzintervall stellt schließlich das Signal hinsichtlich eines Risikos einer Elektrolytstörung für ein untersuchtes Arzneimittel dar.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit SPSS 15.0 und IBM SPSS Statistics 22.

Beispiel Hyponatriämie

Das Beispiel überprüft den Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Schleifendiuretikums und dem Auftreten einer Hyponatriämie. Alle Berichte die eine „Hyponatriämie“ aufweisen stellen die Fallgruppe dar, alle anderen UAW-Berichte dienen als Kontrollgruppe. Anschließend wird die Häufigkeit der Einnahme von Schleifendiuretika in der Fallgruppe mit der Kontrollgruppe verglichen und als reines ROR ausgedrückt. Die Analyse zeigt 81 Fälle mit einer Hyponatriämie, bei denen 49 Fälle einen Zusammenhang mit der Einnahme von Schleifendiuretika aufwiesen (**Tab. 3**). Demzufolge lässt sich nach der Ermittlung des reinen ROR von 2,8 (95 % CI 1,8-4,5) ein Signal generieren, welches ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie bei Einnahme eines Schleifendiuretikums im Vergleich zu anderen AZM zeigt [11].

Tab. 3 4-Felder-Tafel; Bsp. Hyponatriämie und Schleifendiuretika

	Hyponatriämie Ja	Hyponatriämie Nein	Gesamt
Schleifendiuretika Ja	49	446	495
Schleifendiuretika Nein	32	834	866
Gesamt	81	1280	1361

Mit Hilfe der logistischen Regression durch Adjustierung an weitere Kovariablen wie z.B. ACE-Hemmer und Thiaziddiuretika kann die Wahrscheinlichkeit eines Signals erhöht oder auch widerlegt werden. In unserem Beispiel ergibt sich ein adjustiertes ROR von 2,36 (95 % CI 1,42-3,90).

2.3.2 Assoziation zwischen einer definierten AZM-Interaktion und einer Elektrolytstörung

Um auch potentielle Signale auf UAW durch Arzneimittelinteraktionen aus UAW-Datenbanken erhalten zu können, wurde das Prinzip der Ermittlung von ROR durch logistische Regression durch das niederländische Pharmakovigilanzsystem Lareb weiter entwickelt [11]. Die Analyse der AZM-Interaktionen basiert ebenfalls darauf, dass alle UAW-Fälle mit einer Elektrolytstörung die Fallgruppe und alle anderen UAW-Fälle in den Jahren 2003/04 und 2006/07 die Kontrollgruppe darstellen. Zusätzlich zur Einnahme des AZM 1 oder AZM 2 wird beim Aufbau des logistischen Modells nun auch die gemeinsame Einnahme beider Arzneimittel als Interaktionsterm kodiert. Ein statistisch signifikanter Wert dieses Interaktionsterms signalisiert dann einen zusätzlichen Effekt der gemeinsamen Einnahme beider Arzneimittel [11]. Die ermittelten reinen ROR wurden entsprechend durch Hinzunahme weiterer Kovariablen an diese adjustiert. Als Kovariablen wurden die Parameter bzw. AZM verwendet, die sich in der Einzelauswertung der jeweiligen Elektrolytstörung als signifikant herausstellten.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtpopulation Elektrolytstörungen

In den Jahren 2003, 2004 sowie 2006 und 2007 wurden insgesamt 1360 Patienten wegen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung in internistische Abteilungen der Universitätsmedizin Rostock bzw. des Klinikums Südstadt Rostock aufgenommen. Bei 130 dieser Patienten (9,62 %) lag der Verdacht auf eine arzneimittelbedingte Elektrolytstörung als Aufnahmegrund vor.

Von diesen 130 Patienten mit einer möglicherweise arzneimittelbedingten Elektrolytstörung als Aufnahmegrund wiesen 39 % (n=51) der Patienten eine Hyperkaliämie und 28 % (n=37) eine Hypokaliämie auf. Bei Störungen des Natriumhaushaltes zeigten 61,5 % (n=80) eine Hyponatriämie und nur 3,8 % (n=5) eine Hypernatriämie. Insgesamt 25 Patienten (19 %) wiesen gleichzeitig eine Hypokaliämie und Hyponatriämie auf sowie bei 13 % (n=17) der Patienten trat gleichzeitig eine Hyperkaliämie und Hyponatriämie auf.

Wie in **Tab. 4** ersichtlich waren die Patienten mit einer Elektrolytstörung älter, häufiger weiblichen Geschlechts und nahmen mehr Arzneimittel ein, als die Patienten, welche nicht wegen einer Elektrolytstörung aufgenommen wurden.

Tab. 4 Gesamtpopulation Elektrolytstörungen

	Elektrolytstörung (n = 130)	Keine Elektrolytstörung (n = 1230)
Alter [Jahre]	76,25 ± 11,88	70,10 ± 14,99
Weiblich, n (%)	97 (74)	675 (54,9)
Gesamt-AZM, Median	7,0	6,0
Verd. AZM, Median	2,0	2,0

3.2 Hyperkaliämie

3.2.1 Deskriptive Analyse

3.2.1.1 Demographische Daten

Von den 51 Patienten, die bei Aufnahme eine Hyperkaliämie aufwiesen, waren 66,7 % (n=34) Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei $79,39 \pm 9,46$ Jahren, dabei war der jüngste Patient 56 und der Älteste 96 Jahre alt. Insgesamt waren 86 % der Patienten älter als 70 Jahre. Im Gegensatz dazu waren die Patienten (n=1310), die nicht mit einer Hyperkaliämie aufgenommen wurden, im Mittel $70,3 \pm 14,90$ Jahre signifikant jünger.

Die Patienten, die in der initialen Laboruntersuchung eine Hyperkaliämie aufwiesen, nahmen im Durchschnitt 8 AZM gleichzeitig ein. Das Minimum der AZM-Einnahme lag bei 3 Medikamenten und maximal wurden 13 eingenommen. Im Rahmen der UAW-Kausalitätsbewertung wurden durchschnittlich 2 AZM als verdächtig eingestuft. (**Tab. 5**)

Tab. 5 Demographische Daten der Patienten mit und ohne Hyperkaliämie

	Hyperkaliämie (n = 51)	Keine Hyperkali- ämie (n = 1310)	
Alter \pm SD [Jahre]	$79,39 \pm 9,46$ (Median 81)	$70,36 \pm 14,90$ (Median 73)	$P < 0,01^a$
Weiblich, n (%)	34 (66,7)	739 (56,4)	$P > 0,05^b$
Gesamtzahl AZM, Median (Min-Max)	8 (3-13)	6 (1-19)	$P < 0,01^c$
Anzahl verdächtige AZM, Median (Min-Max)	2 (1-7)	2 (1-10)	$P > 0,05^c$

^a t-Test für unverbundene Stichproben; ^b Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben;

^c Median-Test bei unabhängigen Stichproben

Wie in **Abb. 1** deutlich wird waren 53 % der Patienten, die mit dem Verdacht einer UAW-bedingten Hyperkaliämie aufgenommen wurden, älter als 80 Jahre. Während diese Altersgruppe lediglich bei 28,1 % der Patienten, die wegen einer anderen UAW stationär aufgenommen wurden, vertreten war.

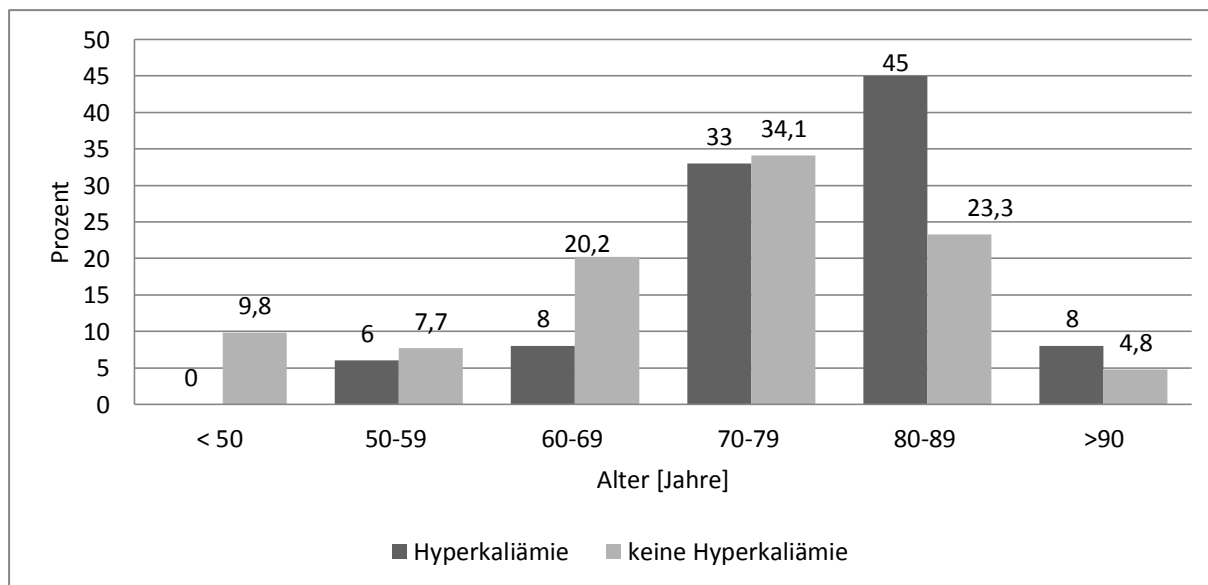


Abb. 1 Altersverteilung bei Patienten mit Hyperkaliämie

3.2.1.2 BMI

In der Gruppe der Patienten mit Hyperkaliämie konnte nur bei 36 Patienten eine Aussage über den BMI-Wert getroffen werden, da bei 15 Patienten die Angaben zu Größe und Gewicht in den Akten fehlten. Unter diesen 36 Patienten zeigte sich ein durchschnittlicher BMI-Wert von $27,56 \text{ kg/m}^2 \pm 5,0822$. Der niedrigste Wert lag bei $19,37 \text{ kg/m}^2$ sowie ein Maximum bei $36,98 \text{ kg/m}^2$. Insgesamt hatten 36,11 % ($n=13$; $w=10$; $m=3$) der Patienten einen BMI zwischen $18,5$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$, welches als Normgewicht beschrieben wird. Weitere 12 Patienten (33,3 %, $w=8$, $m=4$) neigten zu Übergewicht bei einem BMI zwischen 25 und $29,9 \text{ kg/m}^2$. 19,44 % ($n=7$, $w=4$, $m=3$) der Patienten wurden bei einem BMI zwischen 30 und $34,9 \text{ kg/m}^2$ dem Adipositas Grad I zugeordnet. Lediglich 4 Patienten (11,1 %, $w=1$, $m=3$) wiesen Adipositas Grad II mit einem BMI zwischen 35 und $39,9 \text{ kg/m}^2$ auf. (**Abb. 2**)

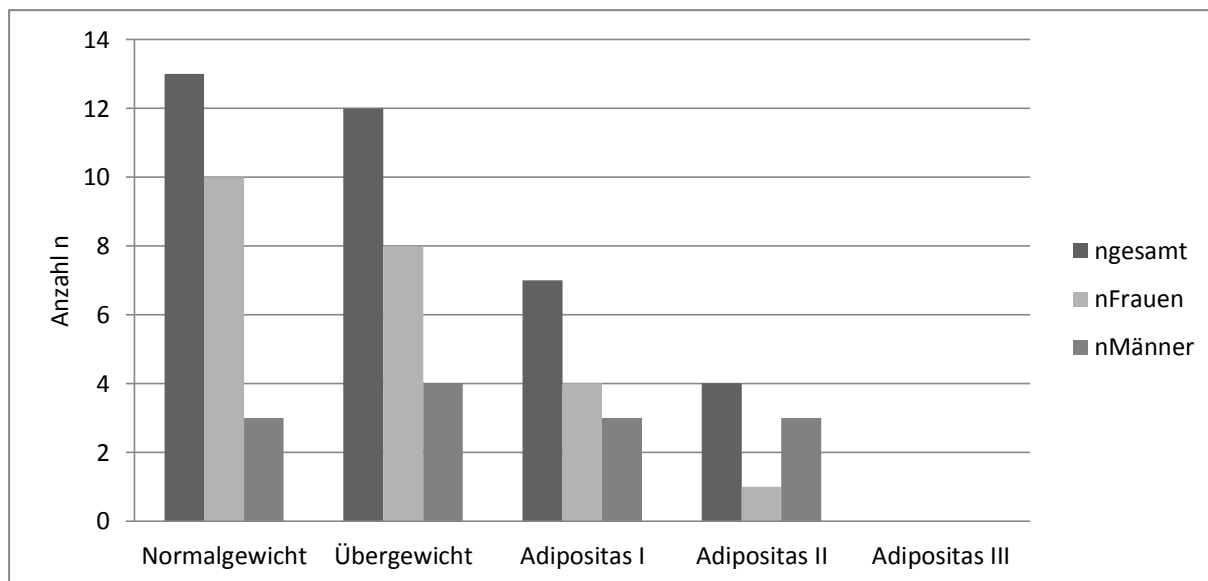


Abb. 2 BMI der Patienten mit Hyperkaliämie

3.2.1.3 Komorbiditäten

Im Zusammenhang mit den Vorerkrankungen bei Patienten mit Hyperkaliämie stellte sich heraus, dass 26 % (n=13) eine Herzinsuffizienz, 47 % (n=24) eine Niereninsuffizienz sowie 49 % (n=49) eine koronare Herzerkrankung aufwiesen. Mehr als 70 % der Patienten hatten in ihrer Anamnese einen Diabetes mellitus (73 %; n=37) und eine arterielle Hypertonie (84 %; n=43) angegeben. (**Abb. 3**)

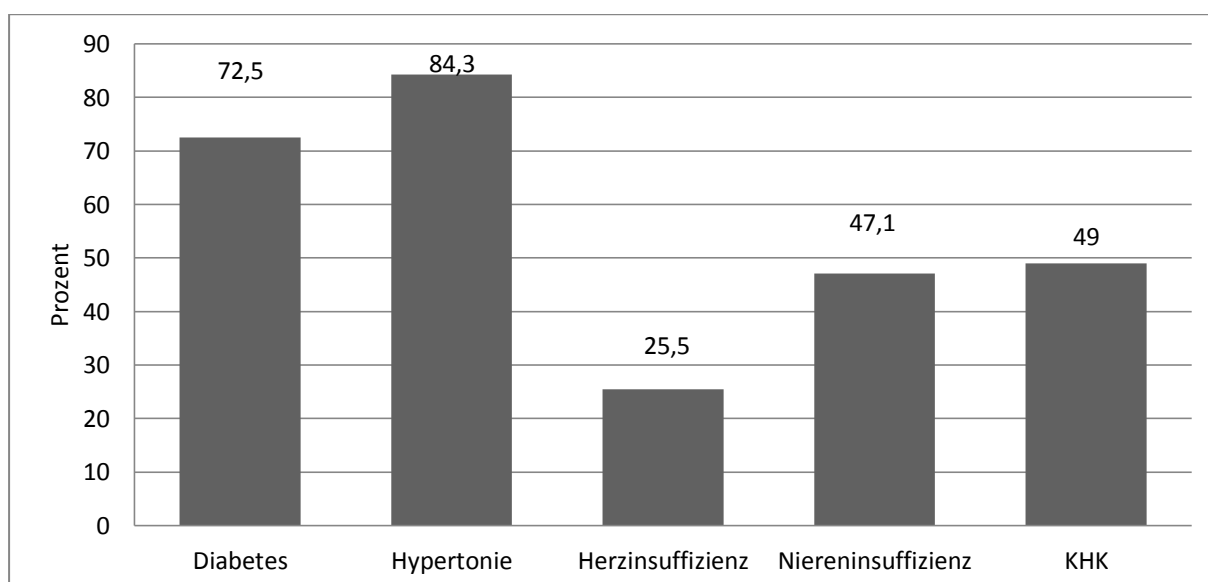


Abb. 3 Komorbiditäten bei Patienten mit Hyperkaliämie

3.2.1.4 Klinische Manifestation

In der beobachteten Population mit einer Hyperkaliämie stellte sich heraus, dass etwa bei 65 % der Patienten kardiovaskuläre Symptome zur stationären Aufnahme führten. Darunter wurden 60,8 % (n=31) unter der UAW-Bezeichnung „Bradykardie“ sowie 3,9 % (=2) unter dem UAW-Begriff „AV-Block“ codiert. Insgesamt 19,6 % (n=10) der Patienten wurden unter der UAW-Bezeichnung „Hyperkaliämie“, jeweils 5,9 % (n=3) unter den UAW-Begriffen „Somnolenz“ und „Exsikkose“ sowie jeweils 2 % (n=1) unter „Obstipation“ und „Verwirrtheit“ als führende Symptome verschlüsselt. (**Tab. 6**)

Tab. 6 Klinische Manifestation der Patienten mit Hyperkaliämie

Symptomkomplex	UAW-Bezeichnung	Häufigkeit n	Prozent
kardiovaskuläre Reaktionen	AV-Block	2	3,9
	Bradykardie	31	60,8
akute gastrointestinale Störungen	Obstipation	1	2
ZNS- Symptomatik	Somnolenz	3	5,9
	Verwirrtheit	1	2
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes	Hyperkaliämie	10	19,6
	Exsikkose	3	5,9

3.2.1.5 Vermeidbarkeit und Klassifizierung

Die Analyse der UAW-Fälle beinhaltet neben der Beurteilung der Vermeidbarkeit einer UAW, die Einteilung der Schwere einer UAW nach der Klassifikation von Hartwig et al. [8]. Bezüglich der Hyperkaliämie-Fälle wurden 41 % (n=21) als vermeintlich „vermeidbar“ eingestuft. Darunter hatten jeweils 29,4 % (n=15) in den letzten vier Wochen ein neues Medikament bekommen und wiesen in diesem Zeitraum einen Arztbesuch auf.

Da im Forschungsvorhaben „Arzneimittelrisikoerfassung“ ausschließlich UAW erfasst wurden, die zur Krankenhausaufnahme geführt haben, lassen sich alle UAW-Fälle nach der Klassifikation von Hartwig zum Schweregrad 4 zuordnen. Von den 51 Patienten mit einer Hyperkaliämie, konnten 62,7 % (n=32) dem Schweregrad 4 zugerechnet werden. 19 (37,3 %) Patienten, bei denen eine mehrtägige Intensivpflege notwendig wurde, ordneten wir dem Schweregrad 5 zu. Für keinen Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die UAW-Ursache zu einer bleibenden Schädigung oder sogar zum Tode geführt hat, die den Schweregraden 6 und 7 nach Hartwig zugerechnet werden.

3.2.1.6 Paraklinik

Der Kaliumspiegel, der mit einem Referenzbereich von 3,6-5,0 mmol/l [12] angegeben wird, ergab bei der Patientengruppe mit einer Hyperkaliämie einen Mittelwert von $6,34 \pm 1,2$ mmol/l. Der niedrigste Kaliumwert lag bei 5,1 mmol/l und das Maximum bei 9,2 mmol/l. Hinsichtlich der Laborwerte erfolgte eine Einteilung der Hyperkaliämie in Schweregrade nach der CTCAE [13] mit folgenden Resultaten (**Tab. 7**):

Insgesamt 43 % (n=22) der Patientengruppe ließen sich dem Schweregrad 1 zuschreiben. Von den 51 Patienten wurden 10 % (n=5) dem Schweregrad 2 und 16 % (n=8) dem Schweregrad 3 zugeordnet. 31 % der Patienten mit Hyperkaliämie wiesen einen Kaliumwert $> 7,0$ mmol/l auf, der dem Schweregrad 4 zugerechnet wird. Für keinen der Patienten konnte der Zusammenhang nachgewiesen werden, dass die Hyperkaliämie zum Tode führte.

Tab. 7 Schweregradeinteilung der Hyperkaliämie nach CTCAE

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert	> ULN - 5,5 mmol/l	> 5,5 -6,0 mmol/l	> 6,0 -7,0 mmol/l	> 7,0 mmol/l	Tod
Häufigkeit n	22	5	8	16	0
Prozent %	43	10	16	31	0

3.2.1.7 Involvierte Arzneimittel

Die Mehrheit (58,8 %, n= 30) der Patienten mit Hyperkaliämie hatten Schleifendiuretika in ihrer Vormedikation, gefolgt von ACE-Hemmern (49 % [n=25] der Patienten) und Acetylsalicylsäure (49 % der Patienten). AT₁-Antagonisten wurden von 13 Patienten (25,5 %) eingenommen sowie 19 Patienten (37,3 %) bekamen Aldosteron-Antagonisten. Ebenfalls in der Arzneimitteltherapie vertreten ist Insulin mit 27,5 %. Der Anteil der Patienten, die ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, Schleifendiuretika, Aldosteron-Antagonisten, SSRI, ASS und Insulin einnahmen, war in der Gruppe mit Hyperkaliämie größer als in der Vergleichsgruppe der Patienten, die wegen einer anderen UAW stationär aufgenommen worden waren. (**Abb. 4**)

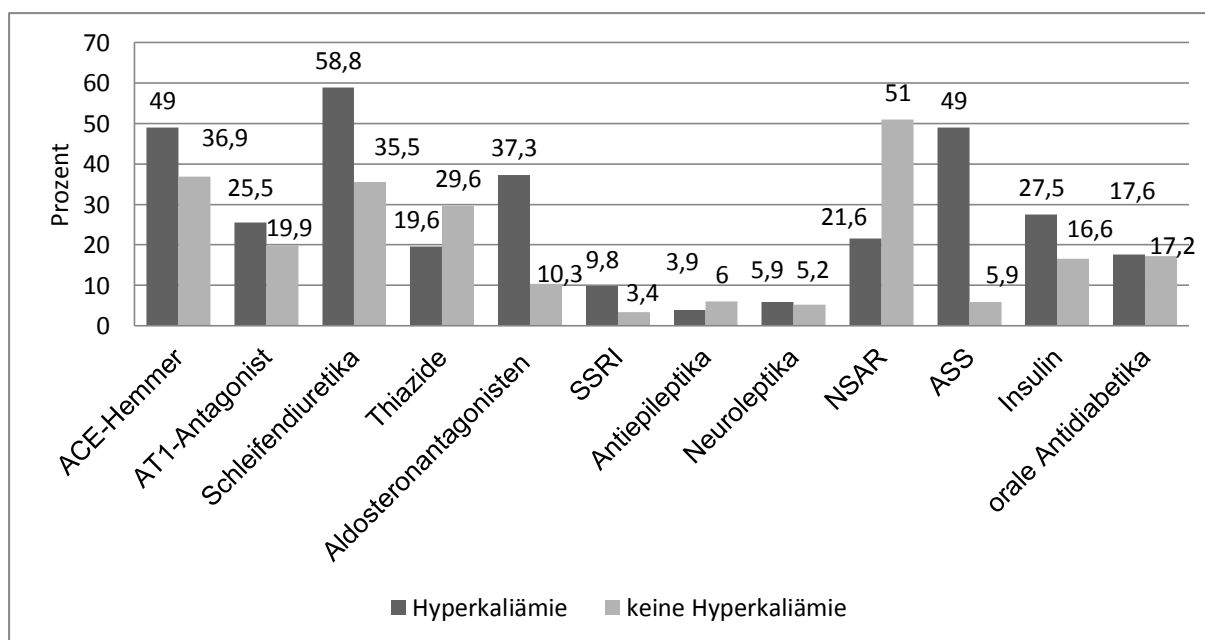


Abb. 4 Involvierte Arzneimittel bei Patienten mit Hyperkaliämie

3.2.2 Disproportionalitäts-Analysen

In unserer Untersuchung war der Nachweis von AZM sowie Interaktionen zweier AZM, die eine Assoziation mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für das Auftreten einer Elektrolytstörung zeigen, von großem Interesse.

3.2.2.1 AZM

In der Beobachtungseinheit Hyperkaliämie konnte kein Signal für ein erhöhtes Risiko der ACE-Hemmer generiert werden (adjustiertes ROR 1,65 [95 % CI 0,85-3,18]). Jedoch stellten sich für den AT₁-Antagonisten (adjustiertes ROR 2,37 [95 % CI 1,08-5,12]) sowie den in der Literatur beschriebenen Aldosteron-Antagonisten (adjustiertes ROR 3,97 [95 % CI 2,02-7,80]) Signale hinsichtlich der Begünstigung einer Hyperkaliämie heraus. (**Tab. 8**)

Tab. 8 ROR für AZM bei Patienten mit Hyperkaliämie

Kovariablen	Fälle (n = 50)	Kontrollen (n = 1310)	reines ROR (95% CI)	adjustiertes ROR (95% CI)
Weiblich	34 (66,7 %)	738 (56,3 %)	1,64 (0,90 - 3,01)	1,53 (0,82 - 2,87)
ACE- Hemmer	25 (49 %)	483 (36,9%)	1,63 (0,93 - 2,86)	1,65 (0,85 - 3,18)
AT ₁ -Antagonist	13 (25,5 %)	261 (19,9 %)	1,38 (0,72 - 2,62)	2,37 (1,08 - 5,12)*
Schleifendiuretika	30 (58,8 %)	465 (35,5 %)	2,60 (1,47 - 4,59)*	1,51 (0,78 - 2,93)
Thiaziddiuretikum	10 (19,6 %)	388 (29,6 %)	0,58 (0,29 - 1,17)	0,42 (0,19 - 0,90)*

Aldosteron-Antagonist	19 (37,3 %)	135 (10,3 %)	5,17 (2,85 - 9,37)*	3,97 (2,02 - 7,80)*
SSRI	5 (9,8 %)	45 (3,4 %)	3,01 (1,16 - 8,06)*	2,71 (0,95 - 7,75)
Antiepileptika	2 (3,9 %)	78 (6,0 %)	0,65 (0,15 - 2,70)	0,65 (0,15 - 2,84)
Neuroleptika	3 (5,9 %)	68 (5,2 %)	1,14 (0,35 - 3,76)	1,07 (0,31 - 3,73)
Insulin	14 (27,5 %)	218 (16,6 %)	1,90 (1,01 - 3,57)*	1,50 (0,76 - 2,96)
orale Antidiabetika	9 (17,6 %)	225 (17,2 %)	1,03 (0,50 - 2,15)	0,78 (0,35 - 1,74)

*P< 0,05

3.2.2.2 AZM-Interaktionen

Die kombinierte Einnahme eines ACE-Hemmers mit einem Aldosteron-Antagonisten wurde als ein Signal für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Hyperkaliämien identifiziert. (adjustiertes ROR 9,74 [95 % CI 4,47-21,21]). (**Tab. 9**)

Tab. 9 ROR für AZM-Interaktionen bei Patienten mit Hyperkaliämie

Kovariablen	reines ROR (95 % CI)	Adjustiertes ROR (95 % CI)
ACE-Hemmer + Aldosteron-Antagonist	7,50 (3,57 - 15,76)	9,74 (4,47 - 21,21)
ACE-Hemmer alleine	1,08 (0,52 - 2,22)	1,44 (0,67 - 3,11)
Aldosteron-Antagonist Alleine	3,21 (1,25 - 8,27)	3,30 (1,28 - 8,55)

(adjustiert an Thiaziddiuretika und AT₁-Antagonist)

3.3 Hypokaliämie

3.3.1 Deskriptive Analyse

3.3.1.1 Demographische Daten

Bei den 37 Patienten mit einer Hypokaliämie waren 70,3 % (n=26) Frauen und 29,7 % (n=11) Männer, sodass Frauen ca. 2,4-mal so häufig wie Männer betroffen waren. Im Durchschnitt lag das Alter bei $71,46 \pm 13,98$ Jahren, der jüngste Patient mit einer Hypokaliämie war im Alter von 28 Jahren und der Älteste war 93 Jahre alt. Älter als 70 Jahre waren insgesamt 67 % der Patienten. (**Abb. 5**)

Durchschnittlich nahmen die Patienten 6 Medikamente gleichzeitig ein. Das Maximum erreichte ein Patient mit der Einnahme von 15 AZM. Des Weiteren sind für die UAW-Analyse von Bedeutung die AZM, die als „verdächtig“ eingestuft wurden. Hierbei zeigt sich ein Median von 3. Maximal 8 AZM wurden pro UAW-Fall als „verdächtig“ zugeordnet. (**Tab.10**) Hinsichtlich dieser demographischen Daten ergaben sich jedoch keine signifikanten Differenzen im Vergleich zu den Patienten, die wegen einer anderen UAW stationär aufgenommen worden waren.

Tab.10 Demographische Daten der Patienten mit und ohne Hypokaliämie

	Hypokaliämie (n = 37)	Keine Hypokaliämie (n = 1323)	
Alter \pm SD [Jahre]	71,46 \pm 13,98 (Median 72)	70,67 \pm 14,86 (Median 73)	P > 0,05 ^a
Weiblich, n (%)	26 (70,3)	746 (56,3)	P > 0,05 ^b
Gesamtzahl AZM, Median (Min-Max)	6 (1-15)	6 (1-19)	P > 0,05 ^c
Anzahl Verdächtige AZM, Median(Min-Max)	3 (1-8)	2 (1-10)	P > 0,05 ^c

^a t-Test für unverbundene Stichproben; ^b Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben;

^c Median-Test bei unabhängigen Stichproben

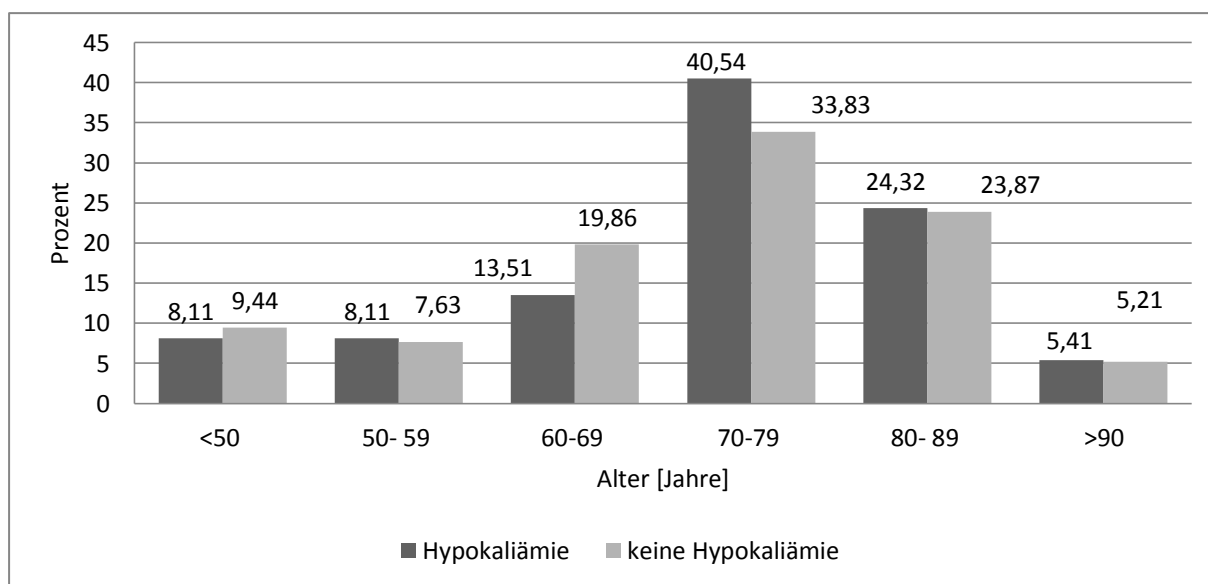


Abb. 5 Altersverteilung bei Patienten mit und ohne Hypokaliämie

3.3.1.2 BMI

In 86,5 % der Fälle konnte ein BMI bei den Patienten mit Hypokaliämie ermittelt werden. Bei 5 Patienten (13,5 %) fehlten die Angaben für Größe und/oder Gewicht. Durchschnittlich wurde ein BMI von $26,13 \pm 4,76 \text{ kg/m}^2$ festgestellt, hierbei lagen der niedrigste Wert bei $15,63 \text{ kg/m}^2$ und der maximal ermittelte BMI-Wert bei $33,69 \text{ kg/m}^2$.

Bezüglich der Gewichtsklassifikation zeigten 12,5 % ($n=4$, $m=1$, $w=3$) der Patienten einen BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, weitere 18,75 % ($n=6$, $m=3$, $w=3$) konnten mit einem BMI zwischen $18,5$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$ dem Normalgewicht zugeordnet werden. Die Hälfte ($n=16$, $m=6$, $w=10$) der Patienten ließen sich bei einem BMI von $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ als Übergewicht einstufen und 18,75 % ($n=6$, $m=1$, $w=5$) wiesen einen BMI zwischen 30 und $34,9 \text{ kg/m}^2$ auf, welcher dem Adipositas Grad I entspricht. (**Abb. 6**)

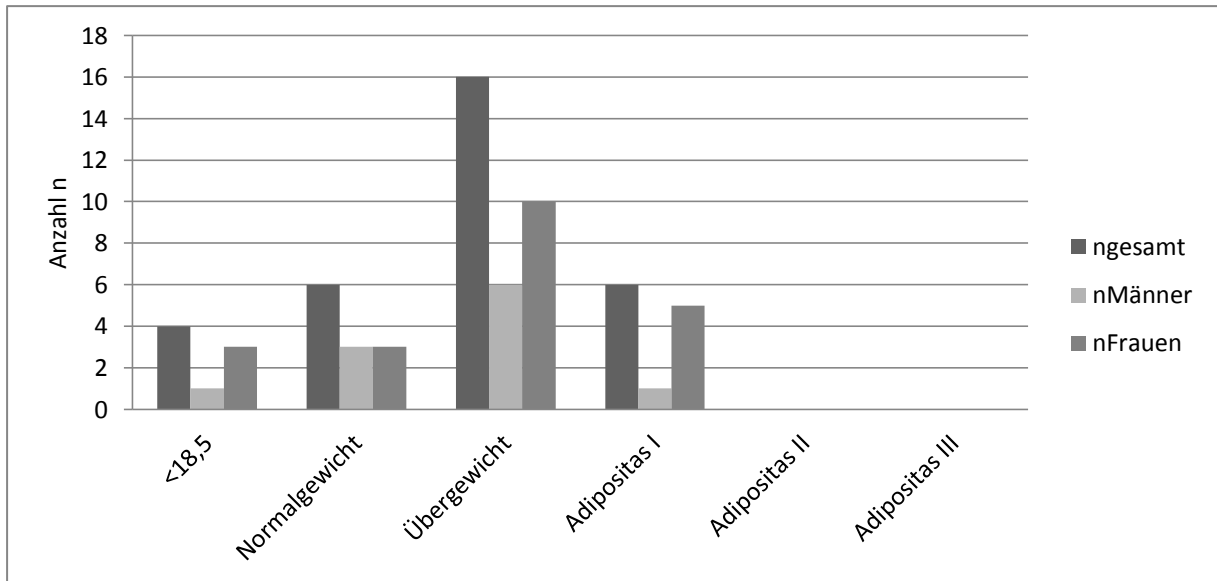


Abb. 6 BMI der Patienten mit Hypokaliämie

3.3.1.3 Komorbiditäten

Hinsichtlich der Vorerkrankungen wiesen 28 (75,7 %) Patienten mit einer Hypokaliämie einen arteriellen Hypertonus auf, weitere 43,2 % (n=16) eine KHK und 32,4 % (n=12) einen Diabetes mellitus. Jeweils 8 der Patienten litten an einer Herzinsuffizienz sowie an einer Niereninsuffizienz. (**Abb. 7**)

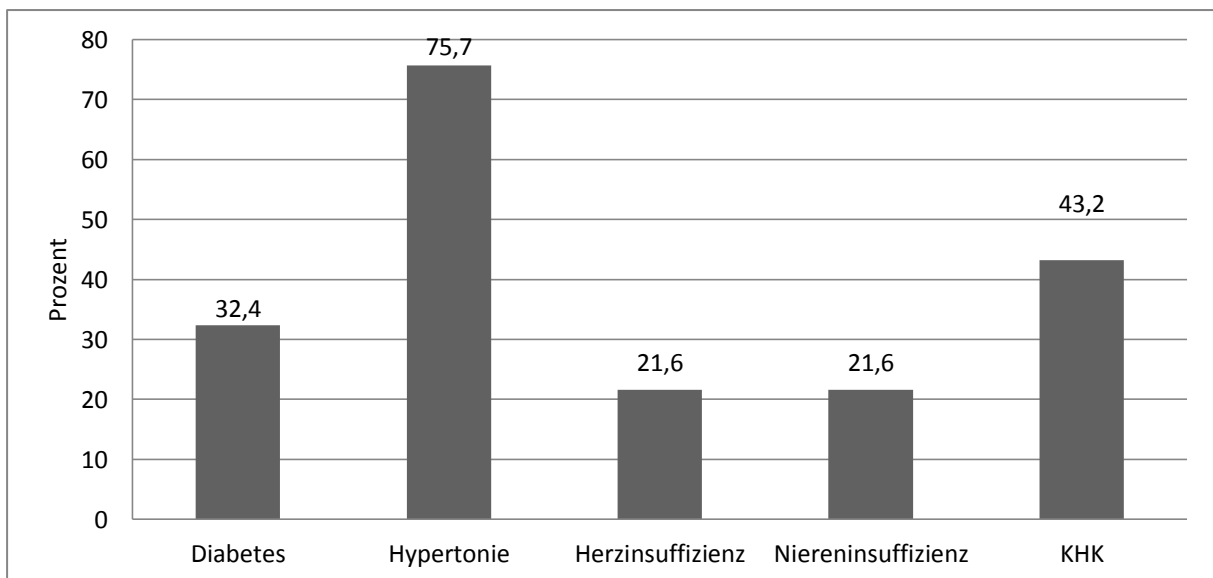


Abb. 7 Komorbiditäten bei Patienten mit Hypokaliämie

3.3.1.4 Klinische Manifestation

Bei den Patienten mit Hypokaliämie stellte sich heraus, dass ca. 62 % zum Aufnahmezeitpunkt Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes aufwiesen. Darunter wurden 21,6 % (n=8) unter der UAW-Bezeichnung „Elektrolytstörungen“, 35,1 % (n=13) als „Hypokaliämie“ und 2 (5,4 %) Patienten als „Exsikkose“ verschlüsselt. Unter kardiovaskulären Reaktionen litten 8,1 % (n=3) und wurden als „Bradykardie“ codiert. (Tab.11)

Tab.11 Klinische Manifestation bei Patienten mit Hypokaliämie

Symptomkomplex	UAW-Bezeichnung	Häufigkeit n	Prozent %
kardiovaskuläre Reaktionen	Bradykardie	3	8,1
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes	Elektrolytstörungen	8	21,6
	Exsikkose	2	5,4
	Hypokaliämie	13	35,1

3.3.1.5 Vermeidbarkeit und Klassifizierung

Die Beurteilung der Vermeidbarkeit einer UAW sowie deren Einteilung der Schwere nach der Klassifizierung von Hartwig et al. [8] sind Inhaltspunkte der UAW-Analyse. Insgesamt 43,2 % (n=16) der Hypokaliämie-Fälle sind als vermeintlich „vermeidbar“ eingestuft worden. Dabei wiesen 43,2 % (n=16) einen Arztbesuch in den letzten vier Wochen auf und 12 Patienten (32,4 %) bekamen in diesem Zeitraum ein neues Medikament.

Hinsichtlich der Einteilung der Schwere nach Hartwig lassen sich von den 37 Hypokaliämie-Fällen 86,5 % (n=32) dem Schweregrad 4 zuschreiben. Bei 5 Patienten (13,5 %) bestand der Aufenthalt auf einer Intensivstation, welches dem Schweregrad 5 zugeordnet werden kann. Die Schweregrade 6 und 7, die UAW charakterisieren, die zu bleibenden Schäden oder sogar zum Tode führen, konnten in dieser Beobachtungseinheit nicht nachgewiesen werden.

3.3.1.6 Paraklinik

In der Patientengruppe mit Hypokaliämie stellte sich für den Kaliumspiegel (Referenzbereich 3,6-5,0 mmol/l [12]) ein Mittelwert von $2,81 \pm 0,49$ mmol/l heraus. Hierbei lag der niedrigste Kaliumspiegel im initialen Labor bei 1,70 mmol/l.

Nach der Einteilung der Schweregrade nach der CTCAE [13] Klassifikation ergaben sich folgende Ergebnisse: 54,1 % (n=20) der Patienten ließen sich dem Schweregrad 1 zuordnen, weitere 21,6 % (n=8) wurden dem Schweregrad 3 zugerechnet. 9 Patienten wiesen einen

Kaliumspiegel $< 2,5$ mmol/l auf, welche dem Schweregrad 4 entspricht. Für die Hypokaliämie-Einteilung nach der CTCAE ist kein Schweregrad 2 definiert. (Tab.12)

Tab.12 Schweregradeinteilung der Hypokaliämie nach CTCAE

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert	$<LLN - 3,0$ mmol/l	-----	$<3,0-2,5$ mmol/l	$< 2,5$ mmol/l	Tod
Häufigkeit n	20		8	9	0
Prozent %	54,1		21,6	24,32	0

3.3.1.7 Involvierte Medikamente

Bezüglich der Vormedikation erhielten 67,6 % (n=25) der Patienten mit einer Hypokaliämie Thiaziddiuretika, weitere 23 Patienten (62,2 %) bekamen Schleifendiuretika. Des Weiteren waren 27 % (n=10) ACE-Hemmer und 16,2 % (n=6) AT₁-Antagonisten in der Vormedikation vertreten. Eine ASS-Therapie bekamen 43,2 % der Patienten mit einer Hypokaliämie.

(Abb. 8)

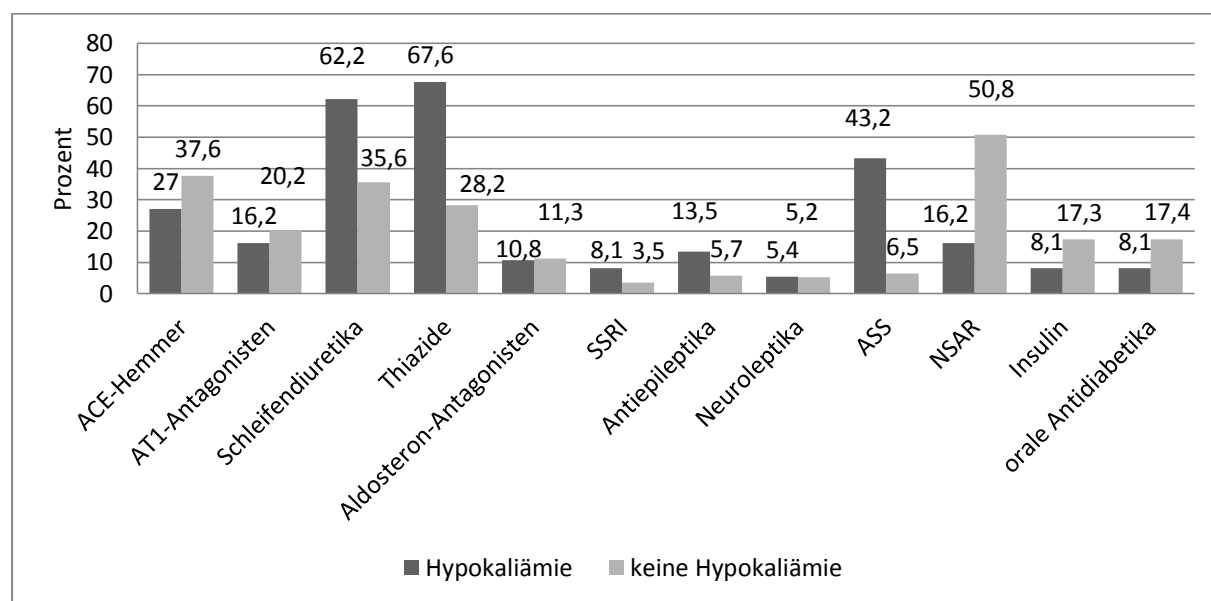


Abb. 8 Involvierte Arzneimittel bei Patienten mit und ohne Hypokaliämie

3.3.2 Disproportionalitäts-Analyse

3.3.2.1 AZM

In der Beobachtungseinheit Hypokaliämie konnten Signale hinsichtlich eines höheren Risikos eine Hypokaliämie zu begünstigen für Thiaziddiuretika (adjustiertes ROR 10,33 [95 % KI 4,68-22,80]) und Schleifendiuretika (adjustiertes ROR 3,93 [95 % KI 1,88-8,24]) herausgestellt werden. (**Tab.13**)

Tab.13 ROR der AZM bei Patienten mit einer Hypokaliämie

Kovariablen	Fälle (n = 37)	Kontrollen (n = 1322)	reines ROR (95 % CI)	adjustiertes ROR (95 % CI)
Weiblich	26 (70,3 %)	746 (56,4 %)	1,83 (0,89 - 3,72)	1,76 (0,83 - 3,74)
ACE-Hemmer	10 (27,0 %)	498 (37,67 %)	0,61 (0,29 - 1,27)	0,24 (0,10 - 0,57)
AT ₁ -Antagonist	6 (16,2 %)	268 (20,3 %)	0,76 (0,32 - 1,85)	0,18 (0,07 - 0,50)
Schleifendiuretika	23 (62,2 %)	472 (35,7 %)	2,97 (1,51 - 5,82)*	3,93 (1,88 - 8,24)*
Thiaziddiuretika	25 (67,6 %)	373 (28,2 %)	5,31 (2,64-10,68)*	10,33 (4,68 - 22,80)*
Aldosteron-Antagonist	4 (10,8 %)	150 (11,34 %)	0,95 (0,33 - 2,72)	0,60 (0,19 - 1,89)
SSRI	3 (8,1 %)	47 (3,6 %)	2,40 (0,71 - 8,07)	2,19 (0,57 - 8,49)
Antiepileptika	5 (13,5 %)	75 (5,7 %)	2,60 (0,97 - 6,87)	2,70 (0,92 - 7,94)
Neuroleptika	2 (5,4 %)	69 (5,2 %)	1,04 (0,25 - 4,41)	1,15 (0,26 - 5,22)
Insulin	3 (8,1 %)	229 (17,32 %)	0,42 (0,13 - 1,39)	0,30 (0,09 - 1,04)
orale Antidiabetika	3 (8,1 %)	231 (17,5 %)	0,42 (0,13 - 1,37)	0,40 (0,11 - 1,37)

*P<0,05

3.3.2.2 AZM-Interaktionen

Hinsichtlich der AZM-Interaktionen wird deutlich, dass die Kombination aus Schleifendiuretikum und Thiaziddiuretikum das Risiko eine Hypokaliämie zu begünstigen um ein vielfaches erhöht (adjustiertes ROR 37,05 [11,41-120,37]). (**Tab.14**)

Tab.14 ROR der AZM-Interaktionen bei Patienten mit Hypokaliämie

Kovariablen	reines ROR (95% CI)	adjustiertes ROR (95% CI)
Schleifendiuretika+ Thiazid	16,22 (5,31 - 49,61)	37,05 (11,41 - 120,37)
Schleifendiuretika alleine	3,80 (1,14 - 12,71)	5,60 (1,66 - 18,96)
Thiazid alleine	6,80 (2,11 - 21,90)	15,62 (4,60 - 52,99)

(adjustiert an ACE-Hemmer, AT1-Antagonist)

3.4 Hybernatriämie

In der Gesamtpopulation konnten lediglich 5 Fälle mit einer Hybernatriämie ermittelt werden, sodass die deskriptive Beschreibung der einzelnen Ergebnisse kritisch betrachtet werden muss. Aus diesem Grund wurde auch keine Disproportionalitäts-Analyse durchgeführt.

3.4.1 Deskriptive Analyse

3.4.1.1 Demographische Daten

Bei den 5 Fällen einer Hybernatriämie handelt es sich ausschließlich um Frauen. Das Durchschnittsalter liegt bei 80 Jahre, die jüngste Patientin war 60 und die Älteste 89 Jahre. Insgesamt waren 80 % der Frauen älter als 70 Jahre.

In der Gruppe der Hybernatriämie nahmen die Patienten durchschnittlich 7 Medikamente gleichzeitig ein. Darunter konnte eine Patientin mit maximal 14 AZM registriert werden. Ebenfalls wurden für die Analyse der UAW-Fälle die verdächtigen AZM herausgestellt. Hierbei konnte ein Median von 3 AZM, die pro UAW-Fall verdächtigt wurden, ermittelt werden.

3.4.1.2 BMI

Insgesamt bei 80 % der Patienten mit einer Hybernatriämie ließ sich ein BMI ermitteln, bei den restlichen 20 % fehlten die Angaben zu Gewicht und Größe. Der durchschnittliche BMI lag bei $25,1 \pm 1,26 \text{ kg/m}^2$, der niedrigste BMI nahm einen Wert von $23,83 \text{ kg/m}^2$ ein und das Maximum lag bei $26,73 \text{ kg/m}^2$.

In Hinsicht auf die Gewichtsklassifikation ließen sich 50 % (n=2) dem Normalgewicht und weitere 50 % (n=2) dem Übergewicht zurechnen.

3.4.1.3 Komorbiditäten

Bei 80 % (n=4) der Patienten mit Hybernatriämie gaben in der Anamnese eine arterielle Hypertonie sowie eine koronare Herzerkrankung an. Insgesamt 40 % (n=2) wiesen eine Niereninsuffizienz auf und jeweils 20 % (n=1) einen Diabetes mellitus und eine Herzinsuffizienz.

3.4.1.4 Klinische Manifestation

In 80 % (n=4) der Fälle zeigten die Patienten im Rahmen der initialen Aufnahme kardiovaskuläre Reaktionen, die als UAW-Bezeichnung „Bradykardie“ verschlüsselt wurden. Bei 20 % der Patienten erfolgte die Codierung unter der UAW-Bezeichnung „Exsikkose“.

3.4.1.5 Vermeidbarkeit und Klassifizierung

Die UAW-Fälle werden einerseits nach ihrer Vermeidbarkeit analysiert und andererseits nach der Einteilung ihrer Schwere klassifiziert.

Bei den Hypernatriämie-Fällen wurden 20 % (n=1) als vermeintlich „vermeidbar“ eingestuft, darunter ließ sich ein Arztbesuch sowie die Einnahme eines neuen Medikamentes in den letzten vier Wochen ermitteln.

Bezüglich der Klassifizierung nach Hartwig et al. [8] wurden 40 % (n=2) der Patienten wegen eines mehrtägigen Aufenthaltes auf der Intensivstation, dem Schweregrad 5 zugeordnet. Die übrigen 60 % (n=3) werden entsprechend der Definition des Projektes „Arzneimittelrisikoerfassung“ dem Schweregrad 4 zugerechnet, da in diesem Projekt ausschließlich UAW-Fälle registriert wurden, die zur Krankenhausaufnahme führten.

3.4.1.6 Paraklinik

Der Natriumspiegel mit einem Referenzbereich zwischen 135 und 145 mmol/l ergab in der Patientengruppe mit Hypernatriämie einen Mittelwert von $148 \pm 4,28$ mmol/l. Hierbei lag der höchste Natriumspiegel bei 156 mmol/l.

Die Hypernatriämie-Fälle wurden auf der Grundlage ihrer Laborwerte nach der CTCAE [13] in Schweregrade eingeteilt. Mit folgenden Ergebnissen: Insgesamt 80 % (n=4) der Patienten wiesen einen Natriumspiegel zwischen 145 und 150 mmol/l auf, das entspricht dem Schweregrad 1. Ein Patient wurde mit einem Natrium-Wert von 156 mmol/l dem Schweregrad 3 zugeordnet. (**Tab.15**)

Tab.15 Schweregradeinteilung einer Hypernatriämie nach CTCAE

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert	>ULN-150 mmol/l	>150-155 mmol/l	>155-160 mmol/l	>160 mmol/l	Tod
Häufigkeit	4	0	1	0	0
Prozent %	80	0	20	0	0

3.4.1.7 Involvierte Medikamente

In Bezug auf die Vormedikation wiesen 40 % (n=2) der Patienten mit einer Hypernatriämie in der AZM-Einnahme einen ACE-Hemmer sowie ein Schleifendiuretikum auf. Weitere 20 % (n=1) nahmen SSRI und Neuroleptika ein.

3.5 Hyponatriämie

3.5.1 Deskriptive Analyse

3.5.1.1 Demographische Daten

Innerhalb der Patientengruppe mit einer Hyponatriämie waren 80 % (n=64) Frauen und 20 % (n=16) Männer. Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe, die nicht mit einer Hyponatriämie aufgenommen wurden, waren Frauen signifikant häufiger in der Gruppe mit Hyponatriämie vertreten.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 75 Jahren. 38 Jahre alt war der jüngste Patient mit Hyponatriämie, der Älteste sogar 100 Jahre alt. Älter als 70 Jahre waren ca. 76 % der Hyponatriämie-Patienten. (**Abb. 9**) Die Patienten mit anderen UAW waren signifikant jünger. Neben den AZM-Wirkstoffen war die Anzahl der Medikamente von Bedeutung, die gleichzeitig eingenommen wurden sowie die als „verdächtig“ eingestuft wurden. Durchschnittlich werden von den Patienten mit Hyponatriämie 8 Medikamente gleichzeitig eingenommen. Das ist signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe. Ebenso wurden in der Gruppe der Hyponatriämie signifikant mehr Medikamente verdächtig im Vergleich zu den Patienten ohne Hyponatriämie. (**Tab.16**)

Tab.16 Demographische Daten der Patienten mit und ohne Hyponatriämie

	Hyponatriämie (n = 80)	Keine Hyponatriämie (n = 1280)	
Alter \pm SD [Jahre]	75,06 \pm 11,35 (Median 76)	70,41 \pm 14,99 (Median 73)	P<0,01 ^a
Weiblich, n (%)	65 (80,2)	707 (55,2)	P<0,01 ^b
Gesamtzahl AZM, Median (Min – Max)	8 (1-15)	6 (1-19)	P<0,01 ^c
Anzahl verdächtige AZM, Median (Min – Max)	3 (1-8)	2 (1-10)	P<0,01 ^c

^a t-Test für unverbundene Stichproben; ^b Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben;

^c Median-Test bei unabhängigen Stichproben

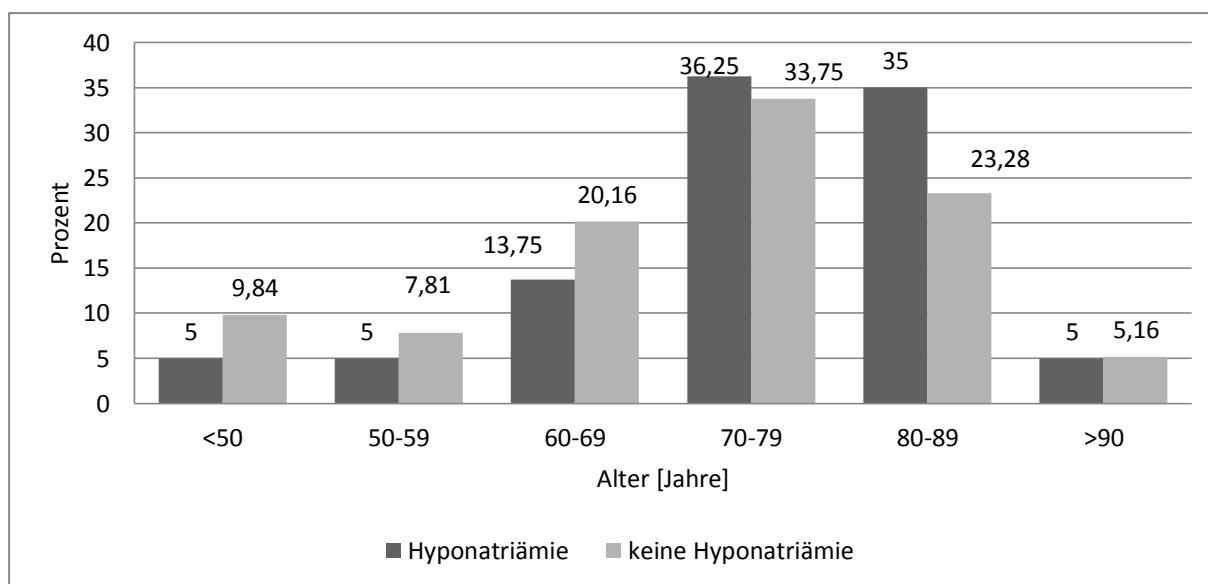


Abb. 9 Altersverteilung der Patienten mit und ohne Hyponatriämie

3.5.1.2 BMI

Zur groben Orientierung des Fettanteils des Körpers erfolgte die Ermittlung des BMI aus den Angaben Größe und Gewicht. Bei 83,75 % (n=67, m=15, w=52) der Patienten mit Hyponatriämie konnte der BMI errechnet werden, bei 13 Patienten (16,25 %) fehlten die Angaben zu Größe und/oder Gewicht. In der Gruppe der Patienten mit Hyponatriämie konnte ein durchschnittlicher BMI-Wert von $26,3 \pm 4,58 \text{ kg/m}^2$ ermittelt werden. Hierbei stellte der BMI von $15,63 \text{ kg/m}^2$ den niedrigsten Wert dar und der maximal ermittelte BMI lag bei $37,11 \text{ kg/m}^2$. In Bezug auf die Gewichtsklassifikation zeigten 3 Patienten (4,5 %, w=3) einen BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$. Dem Normalgewicht ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) konnten 26,9 % (n=18, m=3, w=15) der Patienten mit einer Hyponatriämie zugerechnet werden. Insgesamt 50,7 % (n=34, m=8, w=26) wiesen einen BMI zwischen 25 und $29,9 \text{ kg/m}^2$ auf, dies wird dem Übergewicht zugeschrieben. Weitere 9 Patienten (13,4 %, m=2, w=7) gehörten der Kategorie Adipositas I mit einem BMI zwischen 30 und $34,9 \text{ kg/m}^2$ an und 3 Patienten (4,5 %, m=2, w=1) mit einem BMI zwischen 35 und $39,9 \text{ kg/m}^2$ wurden der Kategorie Adipositas II zugerechnet. (**Abb. 10**)

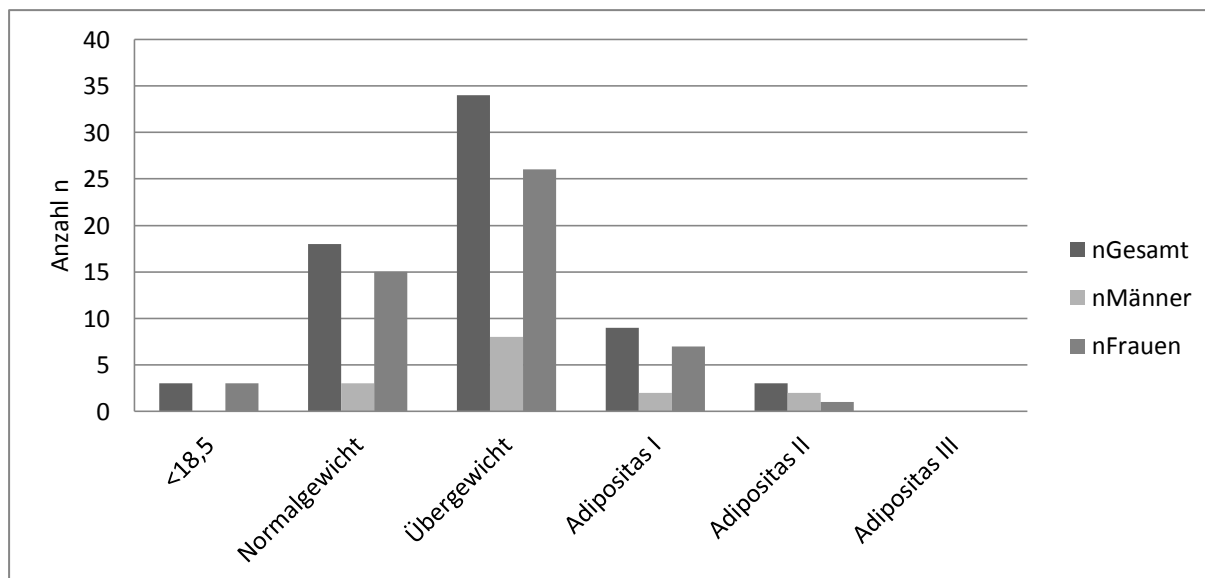


Abb. 10 BMI der Patienten mit Hyponatriämie

3.5.1.3 Komorbiditäten

Bei insgesamt 77,5 % (n=62) der Patienten mit einer Hyponatriämie stellte sich heraus, dass sie einen arteriellen Hypertonus, weitere 52,5 % (n=42) einen Diabetes mellitus in ihrer Anamnese hatten. Des Weiteren waren bei 32 Patienten (40 %) eine KHK, bei 17,5 % (n=14) eine Herzinsuffizienz und bei 26,3 % (n=21) eine Niereninsuffizienz in den Vorerkrankungen vertreten. (**Abb. 11**)

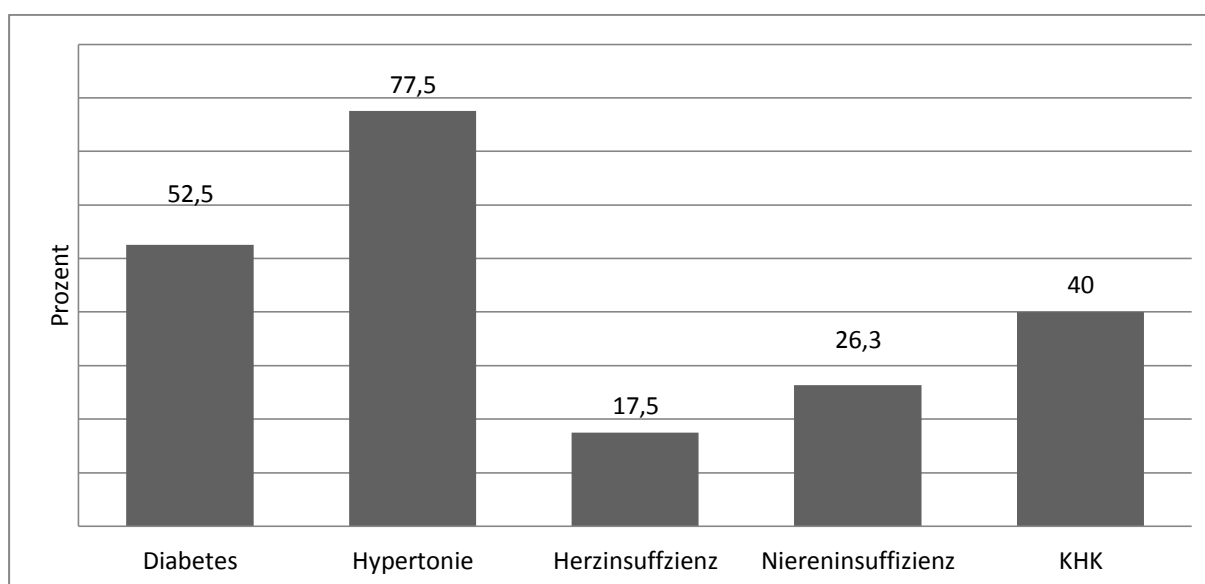


Abb. 11 Komorbiditäten der Patienten mit Hyponatriämie

3.5.1.4 Klinische Manifestation

Ca. 40 % der Patienten mit einer Hyponatriämie zeigten im initialen Labor zum Aufnahmezeitpunkt Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Darunter wurden 12 Patienten als UAW-Bezeichnung „Elektrolytstörungen“ verschlüsselt, weitere 4 Patienten wurden unter „Hyperkaliämie“ codiert. 7 Patienten wurden der UAW-Bezeichnung „Hypokaliämie“ und 12,5 % (n=10) der „Hyponatriämie“ zugerechnet. Etwa 33 % der Patienten litten unter kardiovaskulären Reaktionen, die zur Krankenhausaufnahme führten. Hierbei wurden 27,5 % (n=22) der Patienten unter der UAW-Bezeichnung „Bradykardie“ und 5 % (n=4) unter „AV-Block“ verschlüsselt. Ebenfalls zeigten sich bei 6 % akute gastrointestinale Störungen und bei 7 % der Patienten eine ZNS-Symptomatik. (Tab.17)

Tab.17 Klinische Manifestation der Patienten mit Hyponatriämie

Symptomkomplex	UAW-Bezeichnung	Häufigkeit	Prozent %
kardiovaskuläre Reaktion	AV-Block	4	5
	Bradykardie	22	27,5
akute gastrointestinale Störungen	Erbrechen	3	3,8
	Übelkeit	2	2,5
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes	Elektrolytstörungen	12	15
	Hyperkaliämie	4	5
	Hypokaliämie	7	8,8
	Hyponatriämie	10	12,5
ZNS-Erkrankungen	Somnolenz	3	3,8
	Synkope	3	3,8

3.5.1.5 Vermeidbarkeit und Klassifizierung

In der Analyse der UAW-Fälle wird einerseits die Vermeidbarkeit, andererseits die Einteilung der Schwere nach der Klassifikation von Hartwig et al. [8] einer UAW beurteilt.

In der Beobachtungseinheit der Hyponatriämie wurden 41,3 % (n=33) als vermeintlich „vermeidbar“ eingestuft. Darunter nahmen 41,3 % (n=33) der Patienten ein neues Medikament innerhalb der letzten vier Wochen zu sich, weitere 51,3 % (n=41) Patienten wiesen in diesem Zeitraum einen Arztbesuch auf.

Nach der Klassifikation von Hartwig werden 20 % (n=16) der Hyponatriämie-Fälle mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation, dem Schweregrad 5 zugerechnet. Weitere 64 Patienten (80 %) mit einer Hyponatriämie werden definitionsgemäß dem Schweregrad 4 zugeschrieben. Bleibende Schäden oder sogar ein Todesfall, welche den Schweregraden 6 und 7 entsprechen, konnten bezüglich der Hyponatriämie-Fälle nicht nachgewiesen werden.

3.5.1.6 Paraklinik

Der Natriumspiegel, der mit einem Referenzbereich zwischen 135 und 145 mmol/l angegeben wird, zeigt in der Gruppe der Hyponatriämie einen Mittelwert von $126 \pm 6,7$ mmol/l. Mit 107 mmol/l wird der niedrigste Natriumspiegel registriert. Bezüglich der Laborwerte erfolgte eine Einteilung nach der CTCAE [13] mit folgenden Resultaten: Etwa 38,75 % (n=13) der Patienten mit einer Hyponatriämie wiesen einen Natriumspiegel <LLN-130 mmol/l auf und wurden dem Schweregrad 1 zugerechnet. Weitere 33 Patienten (41,25 %) mit einem Natrium-Wert zwischen <130-120 mmol/l wurden dem Schweregrad 3 zugeschrieben. Insgesamt 20 % der Patienten zeigten im initialen Labor sogar einen Natrium-Spiegel kleiner 120 mmol/l, welcher dem Schweregrad 4 entspricht. (**Tab.18**)

Tab.18 Schweregradeinteilung nach CTCAE

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwerte	<LLN-130 mmol/l	-----	<130-120 mmol/l	<120 mmol/l	Tod
Häufigkeit n	13		33	16	0
Prozent %	38,75		41,25	20	0

3.5.1.7 Involvierte Medikamente

Insgesamt 60,5 % (n=48) der Patienten mit einer Hyponatriämie hatten in ihrer Vormedikation ein Schleifendiuretikum, weitere 42 % (n=34) nahmen einen ACE-Hemmer ein. Ebenfalls vertreten sind die Thiaziddiuretika mit 40,7 % (n=33), die AT₁-Antagonisten mit 24,7 % (n=20) sowie die Aldosteron-Antagonisten mit 23,8 % (n=19). Des Weiteren zeigten 12 Patienten (14,8 %) in der AZM-Einnahme ein Antikonvulsivum (n=6 Carbamazepin, n=2 Gabapentin, n=1 Pregabalin, Lamotrigin, Valproat, Levetiracetam, Phenytoin). Insbesondere für Carbamazepin sind Hyponatriämien in der Fachinformation als häufig auftretend beschrieben. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl und da auch für die anderen genannten Antikonvulsiva Hyponatriämien in der Fachinformation oder in Fallberichten beschrieben sind, wurden alle Substanzen für die weiteren Auswertungen als Gruppe zusammengefasst. 7,4 % (n=6) der Fälle nahmen Neuroleptika und 6,2 % (n=5) SSRI ein. Darüber hinaus nahmen 39,5 % ein Magensäure reduzierendes Ulkustherapeutikum (95 % waren Protonenpumpen-Inhibitoren, 5 % der H₂-Blocker Ranitidin) ein. 50,6 % der Patienten, die mit einer Hyponatriämie aufgenommen wurden, nahmen ebenfalls ASS ein. (**Abb. 12**)

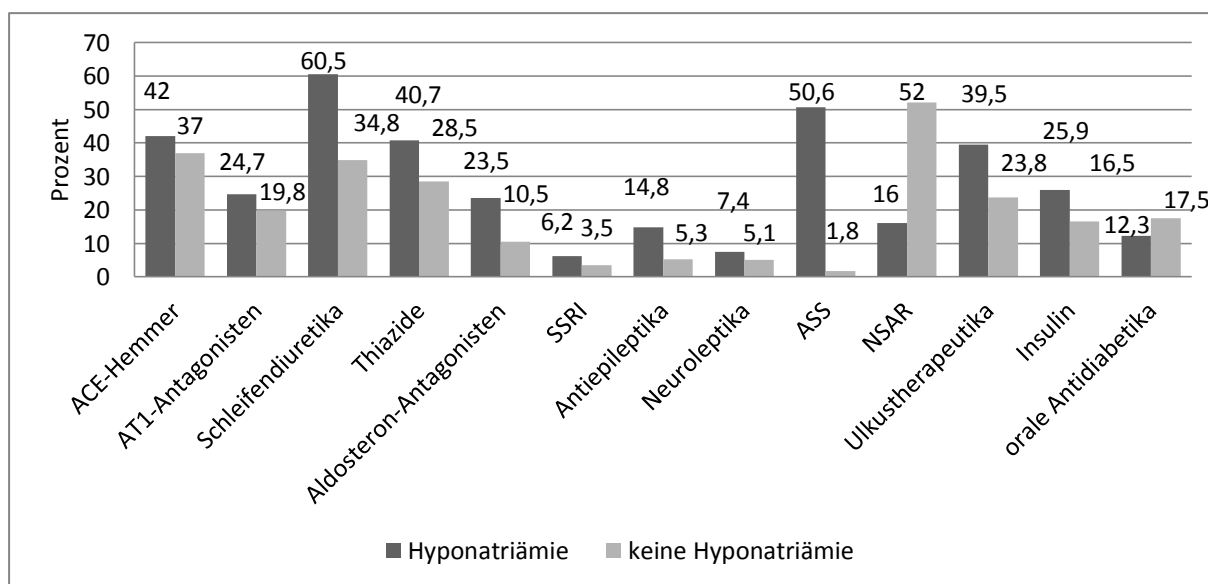


Abb. 12 Involvierte AZM bei Patienten mit und ohne Hyponatriämie

3.5.2 Disproportionalitäts-Analyse

3.5.2.1 AZM

In der Gruppe der Patienten mit Hyponatriämie konnten Signale für folgende Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko eine Hyponatriämie begünstigen, aufgezeigt werden: Dazu zählten Frauen (adjustiertes ROR 3,62 [95 % CI 2,03-6,44]), Schleifendiuretika (adjustiertes ROR 2,21 [95 % CI 1,33-3,68]), Aldosteron-Antagonisten (adjustiertes ROR 1,96 [95 % CI 1,08-3,56]) sowie Antiepileptika (adjustiertes ROR 3,55 [95 % CI 1,76-7,16]). Interessanterweise konnte unter der Therapie mit Ulkustherapeutika ebenfalls ein Signal für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich einer Hyponatriämie aufgezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte kein Signal für Thiaziddiuretika oder SSRI dokumentiert werden. (**Tab.19**)

Tab.19 ROR der AZM der Patienten mit Hyponatriämie

Kovariablen	Fälle (n = 81)	Kontrollen (n = 1278)	reines ROR (95% CI)	adjustiertes ROR (95% CI)
weiblich	65 (80,2 %)	707 (55,3 %)	3,28 (1,88 - 5,73)*	3,62 (2,03 - 6,44)*
ACE Hemmer	34 (42,0 %)	474 (37,2 %)	1,22 (0,77 - 1,92)	1,1 (0,65 - 1,87)
AT ₁ -Antagonist	20 (24,7 %)	254 (19,8 %)	1,32 (0,79 - 2,24)	1,04 (0,55 - 1,97)
Schleifendiuretika	49 (60,5 %)	446 (34,8 %)	2,86 (1,81 - 4,54)*	2,21 (1,33 - 3,68)*
Thiaziddiuretika	33 (40,7 %)	365 (28,5 %)	1,72 (1,09 - 2,73)*	1,61 (0,96 - 2,71)
Aldosteron-Antagonisten	19 (23,5 %)	135 (10,5 %)	2,60 (1,51 - 4,48)*	1,96 (1,08 - 3,56)*
SSRI	5 (6,2 %)	45 (3,5 %)	1,81 (0,70 - 4,68)	1,41 (0,52 - 3,84)

Antiepileptika	12 (14,8 %)	68 (5,3 %)	3,10 (1,60 - 6,00)*	3,55 (1,76 - 7,16)*
Neuroleptika	6 (7,4 %)	65 (5,1 %)	1,50 (0,63 - 3,56)	1,22 (0,50 - 3,00)
Ulku­stherapeutika (PPI)	32 (39,5 %)	305 (23,8 %)	2,09 (1,31 - 3,32)*	1,65 (1,02 - 2,68)*

*P<0,05

3.5.2.2 AZM-Interaktionen

Im Rahmen der Disproportionalitäts-Analyse wurden Signale für ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hyponatriämie bei folgenden AZM-Kombinationen hervorgehoben: Antiepileptika und Thiaziddiuretika (**Tab.20**), Schleifendiuretika und Antiepileptika (**Tab.21**) sowie Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika (**Tab.22**). Neben diesen bekannten Substanzen (Diuretika) zeigten sich aber auch Signale bei Polypharmazie mit weniger bekannten Substanzgruppen (Antiepileptika, Protonenpumpenhemmer) (**Tab.22**; **Tab.24**).

Tab.20 ROR der AZM-Interaktion Thiazid +Antiepileptikum der Patienten mit Hyponatriämie

Kovari­able	reines ROR (95 % CI)	adjustiertes ROR (95 % CI)
Thiazid+Antiepileptikum	7,06 (2,83 - 17,60)	7,92 (2,99 - 20,92)
Thiazid alleine	1,52 (0,92 - 2,51)	1,49 (0,88 - 2,49)
Antiepileptikum alleine	2,10 (0,80 - 5,54)	2,64 (0,97 - 7,17)

(Adjustiert an Geschlecht, Schleifendiuretika, Aldosteron-Antagonisten, Ulku­stherapeutika)

Tab.21 ROR der AZM-Interaktion Schleifendiuretikum + Antiepileptikum der Patienten mit Hyponatriämie

Kovari­able	reines ROR (95 % CI)	adjustiertes ROR (95 % CI)
Schleifendiuretikum+ Antiepileptikum	3,69 (1,05 - 13,03)	3,59 (0,97 - 2,30)
Schleifendiuretikum Alleine	3,80 (2,27 - 6,36)	2,38 (1,64 - 4,89)
Antiepileptikum Alleine	7,76 (3,37 - 17,85)	7,50 (3,19 - 17,65)

(adjustiert an Geschlecht, Thiazide, Aldosteron-Antagonisten, Ulku­stherapeutikum)

Tab.22 ROR der AZM-Interaktion Schleifendiuretikum + Thiazid der Patienten mit Hyponatriämie

Kovariablen	reines ROR (95 % CI)	adjustiertes ROR (95 % CI)
Schleifendiuretikum+ Thiazid	4,59 (2,35 - 8,98)	3,61 (1,78 - 7,33)
Schleifendiuretikum alleine	3,32 (1,82 - 6,05)	2,58 (1,36 - 4,87)
Thiazid alleine	2,11 (1,03 - 4,30)	2,01 (0,97 - 4,16)

(adjustiert an Geschlecht, Antiepileptika, Aldosteron-Antagonisten, Ulkustherapeutikum)

Tab.23 ROR der AZM-Interaktion Ulkustherapeutikum + Antiepileptikum der Patienten mit Hyponatriämie

Kovariablen	reines ROR (95 % CI)	adjustiertes ROR (95 % CI)
Ulkustherapeutikum+ Antiepileptikum	5,03 (1,81 - 13,93)	5,99 (2,03 - 17,64)
Ulkustherapeutikum alleine	2,11 (1,26 - 3,48)	1,67 (0,99 - 8,92)
Antiepileptikum alleine	3,37 (1,43 - 7,90)	3,70 (1,53 - 8,92)

(adjustiert an Geschlecht, Aldosteron-Antagonisten, Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika)

Tab.24 ROR der AZM-Interaktion Ulkustherapeutikum + Thiaziddiuretikum der Patienten mit Hyponatriämie

Kovariablen	reines ROR (95 % CI)	adjustiertes ROR (95 % CI)
Ulkustherapeutikum+ Thiazid	3,48 (1,87 - 6,47)	2,95 (1,55 - 5,63)
Ulkustherapeutikum alleine	1,64 (0,87 - 6,47)	1,36 (0,71 - 2,60)
Thiazid alleine	1,34 (0,73 - 2,48)	1,35 (0,12 - 2,54)

(adjustiert an Geschlecht, Aldosteron-Antagonisten, Schleifendiuretika, Antiepileptika)

4 Diskussion

4.1 Methodik

Die Hauptaufgabe der Systeme für die Spontanberichterfassung besteht in der Signalgenerierung. Nach der WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) ist ein Signal definiert, „als Information eines möglichen kausalen Zusammenhanges zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem Arzneimittel, welche vorher unbekannt oder unvollständig dokumentiert wurde“ [2]. Klassisch werden alle eintreffenden Berichte zwischen einem AZM und einem klinischen Ereignis individuell geprüft und erfasst, sodass die Erfassung einer UAW von den Fähigkeiten des pharmakologischen Fachpersonals abhängt. Da diese Überprüfung mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist und die Datenbanken bei der Zunahme von Berichten immer größer werden, besteht ein großer Bedarf an Automatismen, welche den Prozess der Datenbearbeitung und der Erfassung von UAW erleichtert. Insbesondere Interaktionen zwischen Medikamenten spielen aufgrund eines erhöhten Risikos von UAW eine große Rolle. Patienten mit Mehrfachmedikamenteneinnahme werden in klinischen Studien zur Arzneimittelprüfung ausgeschlossen, sodass insbesondere in der Phase nach der Zulassung die Erfassung von Medikamenteninteraktionen an Bedeutung zunimmt. Etwa 6-30 % von UAW werden vorwiegend durch Medikamenteninteraktionen bedingt, sodass eine Entdeckung der UAW im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zur Risikominimierung sehr anspruchsvoll ist [14]. Eine UAW kann auf die Wirkung eines Medikamentes zurückgeführt werden. Es kann aber genauso das Ergebnis aus bisher nicht bekannten pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen sein. Insbesondere in der älteren Bevölkerungsgruppe spielen Summationseffekte durch Komorbidität und Mehrfachmedikamenteneinnahme eine große Rolle, sodass die Anzahl möglicher Erklärungsansätze einer UAW steigen [15].

In diesem Zusammenhang entwickelten Van Puijenbroek et al. [16] die Methodik der Disproportionalitätsanalyse weiter zur Signalgenerierung von AZM-Interaktionen. Jene Analyse von möglichen AZM-Interaktionen basiert auf dem Konzept, dass eine verdächtige UAW häufiger im Zusammenhang mit der Kombination von zwei Medikamenten auftritt im Vergleich zu der Situation, in der nur ein Medikament von beiden, also in Abwesenheit des anderen, eingenommen wird. Van Puijenbroek et al. [16] konnten zeigen, dass diese Methode in einer Datenbank eines Spontanmeldesystems in der Lage ist, Signale von bekannten und bisher unbekannten AZM-Interaktions-Verdachtsfällen zu generieren. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methodik in einer Datenbank nach systematischer UAW-Erfassung evaluiert, um festzustellen inwieweit sich Signale bekannter und noch nicht bekannter AZM-Interaktionen bei Elektrolytstörungen erheben lassen.

4.1.1 Reporting Odds Ratio (ROR)

Die am häufigsten angewandten Verfahren zur Identifizierung von Signalen sind die Disproportionalitäts-Analysen. Sie basieren auf der Annahme, dass ein von einem bestimmten Wirkstoff spezifisch verursachtes unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit diesem Wirkstoff häufiger auftritt als nach Exposition mit anderen Wirkstoffen [17]. Es zählen zum einen Häufigkeitsmethoden (ROR, PRR, Chi-Quadrat-Test, Yates Korrektur) und zum anderen Bayessche Methoden (MGPS, BCPNN) dazu. Van Puijenbroek et al. [18] gehen davon aus, dass nur geringe Unterschiede bei den Methoden der Disproportionalität bestehen und konkordante Ergebnisse zu erwarten sind. Beruhend auf der Tatsache, dass alle Methoden aus einer 2 x 2 Kontingenztabelle errechnet werden.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Disproportionalitätsmaß ist das Reporting Odds Ratio (ROR), welches mit dem Proportional Reporting Ratio (PRR) zu den gebräuchlichsten Disproportionalitätsmaßen gehört. Im Vergleich zu den anderen Verfahren liegt ein großer Vorteil in der einfachen Anwendung und Verwendung in programmierten Datenbanken sowie der Tabellenkalkulation. Eine Schwäche besteht hinsichtlich der Interpretation. Oft wollen Wissenschaftler ermitteln, wie viel höher das Risiko für ein Medikament ist, eine bestimmte Nebenwirkung hervorzurufen als bei anderen Medikamenten. Hierfür werden relative Risiken verwendet, da deren Aussage intuitiv ist. Hingegen sind Odds Ratios weiter verbreitet, da diese in vielen Statistikprogrammen als Standardmethode Verwendung finden. Die Aussage des ROR ist, dass für jede UAW des AZM x-mal so oft die UAW auftritt, als die Anzahl der gesuchten UAW im Vergleich zu den UAW bei anderen AZM. Eine falsche Interpretation der aus der Analyse resultierenden Werte kann zu einer fehlerhaften Annahme hinsichtlich Stärke und Aussagekraft des Signals führen. Eine weitere Schwäche ist, dass das ROR in folgenden Beispielen mathematisch nicht berechnet werden kann: Wenn zum Beispiel eine UAW nur bei einem AZM berichtet wird und diese UAW bei anderen Medikamenten in der Datenbank nicht vorkommt. Zum anderen wenn bei einem AZM nur eine UAW berichtet wird [19]. Dieses Phänomen kann schließlich bei selten berichteten UAW auftreten.

Zu den größten Vorteilen gehört die Adjustierung von Kovariablen (z.B. Alter, Geschlecht) mittels logistischer Regression. Ebenso die Möglichkeit im Rahmen der logistischen Regression Interaktionsterme zur Analyse von Wechselwirkungen zwischen AZM zu verwenden.

Die Methoden der Disproportionalitäts-Analysen zeigen geringe Unterschiede, sind aber insgesamt vergleichbar und stellen nützliche Werkzeuge bei der Unterstützung der Signalgenerierung in Spontanmeldesystemen dar [18].

4.1.2 Fehlinterpretationen von Signalen

Bei der Analyse von Daten der Systeme der Spontanberichterfassung mit Hilfe von Disproportionalitäts-Analysen kann es zu Fehleinschätzungen hinsichtlich der Signalfähigkeit von UAW kommen. Die Fehleinschätzungen können unterschiedliche Gründe haben.

Zum einen spielt in Spontanmeldesystemen das Simpson-Paradoxon eine Rolle. Dies beschreibt das Problem der Abhängigkeit verschiedener Medikamente. Im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen die Therapie mit AZM isoliert von anderen Wirkstoffen stattfindet und zum Vergleich Kontrollgruppen mit Placebos beobachtet werden, findet in Spontanmeldesystemen eine Auswertung gegenüber allen Reporten statt, welche nicht genau diese AZM-UAW-Kombination beinhalten. Das Simpson-Paradoxon geht nun davon aus, dass eine Abhängigkeit zwischen zwei Medikamenten besteht, wodurch der angewandte Algorithmus falsche Signale generiert und fehlerhafte Zusammenhänge angenommen werden. Bezogen auf unsere Ergebnisse soll folgende Erläuterung das Problem veranschaulichen. Die Einnahme von einem Thiaziddiuretikum begünstigt eine Hypokaliämie. Zum Ausgleich einer Hypokaliämie wird dem Patienten zusätzlich zum Thiaziddiuretikum ein Aldosteron-Antagonist gegeben, welcher eine neue Nebenwirkung die „Hyperkaliämie“ zur Folge hat. So konnte in der Beobachtungseinheit der Hyperkaliämie entgegengesetzt der bekannten Literatur ein Signal für Thiaziddiuretika (adjustiertes ROR 0,42 (95%CI 0,19-0,90) identifiziert werden ohne dass sich ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Thiaziddiuretikums und der Begünstigung einer Hyperkaliämie finden lassen. Jenes ist dabei keine Schwäche der Signalgenerierung, sondern vielmehr der Datengrundlage. Die im Gegensatz zu klinischen Studien die gleichzeitige Beobachtung verschiedener Medikamente zulässt und somit nicht immer eine direkte Verbindung von einem Medikament zu einer UAW bedingt [20].

Zum anderen spielt in unserer Arbeit das „Underreporting“ als Fehlerquelle eine Rolle. Durch eine zu geringe Anzahl an Berichten von einem gewählten Medikament, kann keine repräsentative Darstellung der verschiedenen Nebenwirkungen des Medikamentes erreicht werden. Dabei werden zwei verschiedene Beeinflussungen auf die Signalfähigkeit eines Produktes unterschieden: „Maskierend“ oder „überwertend“. Als „maskierende“ Wirkung ließe sich der Zusammenhang erklären, dass wir in der Gruppe der Hyponatriämie kein Signal für SSRI (adjustiertes ROR 1,41 [95 % CI 0,52-3,84]) generieren konnten. Eine „überwertende“ Wirkung beschreibt schließlich das Ergebnis, dass durch das Fehlen von Berichten das Signal für eine AZM-UAW-Kombination erhöht ist, aber den wirklichen Zusammenhang falsch darstellt [21]. Das „Underreporting“ ist untrennbar von Systemen der Spontanberichterfassung und macht es deshalb so schwierig, die tatsächliche Häufigkeit der AZM-Interaktionen abzuschätzen.

Häufig im Zusammenhang von Fehlinterpretationen im Rahmen der Signalgenerierung werden das „Reporting bias“ genannt. Beispielsweise bei besonderem Interesse an einer Interaktion aufgrund von Medienberichten könnte ein „Reporting bias“ auftreten, das zu einer Beeinflussung der Berichtszahlen führt und somit ebenfalls eine fehlerhafte Signalgenerierung zur Folge haben kann. Die erhöhte Berichterstattung aufgrund einer kürzlich erfolgten Einführung eines AZM oder die Aufmerksamkeit für eine UAW in den Medien beeinflusst

hingegen nicht das ROR. Da nicht-selektive Reporting bias den gleichen Effekt auf den Zähler sowie auf den Nenner haben [22].

Eine weitere Fehlerquelle stellt das „Confounding bias“ dar. Durch Nicht-Berücksichtigung eines dritten Faktors (Confounding bias) in der Analyse, wird eine Verzerrung des Signals bedingt. Mit Hilfe der logistischen Regression, durch die eine Adjustierung von Kovariablen möglich ist, gelingt eine Verfeinerung des Signals. Bezüglich unserer Ergebnisse stellt der Zusammenhang eines Signals für Aldosteron-Antagonisten bedingter Hyponatriämie einen möglichen Hinweis für ein „Confounding by indication“ dar. Hierbei stellt die zur AZM-Therapie führende Erkrankung (Herzinsuffizienz) selbst ein Risikofaktor für die Ausbildung einer Hyponatriämie dar.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse des verwendeten Signalgenerierungsalgorithmus nur Indikatoren für eine weitere Auswertung von Sachverständigen, welche diesen Zusammenhang mittels Studien nachweisen. Keiner der berechneten Werte ist in der Lage eine Kausalität zwischen einer AZM-UAW-Kombination oder einer AZM-Interaktion-UAW-Kombination anzugeben. Dennoch sind die Methoden der Signalgenerierung unverzichtbar im Rahmen der Arzneimittelsicherheit.

4.2 Elektrolytstörungen

4.2.1 Allgemeines

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehören zu den bedeutendsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen überhaupt und ziehen eine beträchtliche Morbidität und Mortalität nach sich [23]. Im Rahmen von Multimorbidität und Polypharmazie sind vor allem ältere Patienten betroffen. Durchschnittlich 77 % unserer Patienten waren älter als 70 Jahre. Brennan et al. [24] zeigten 2004 in einer Untersuchung zum Auftreten unerwünschter Ereignisse während einer Krankenhausbehandlung, dass vor allem diejenigen Patienten älter als 65 Jahre, signifikant mehr von diesen unerwünschten Ereignissen betroffen waren. Des Weiteren wurde in Analysen zu Ursachen einer Krankenhausaufnahme bei Älteren gezeigt, dass zwischen 2,9 und 13,2 % aller Krankenhausaufnahmen in Verbindung mit Medikamenten zu sehen sind [25, 26]. Neben physiologischen Veränderungen spielen die Anzahl von Begleiterkrankungen sowie Begleitmedikation eine wesentliche Rolle für das Auftreten von UAW.

4.2.1.1 Pharmakokinetik und -dynamik

Im Alter kommt es zu physiologischen Veränderungen, welche einen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln haben können. In diesem Zusammenhang steht die renale Eliminationsfunktion der Arzneimittel im Vordergrund. Es kann sich dabei sowohl um einen altersphysiologischen Rückgang der glomerulären Filtrationsrate als auch um krankheitsbedingte Einschränkungen der Nierenfunktion handeln [27]. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass bereits in der Baltimore Longitudinal Study gezeigt wurde, dass es eine große interindividuelle Variabilität des physiologischen Rückgangs der Nierenfunktion gibt [28]. Die Glomeruläre Filtrationsrate nimmt im Durchschnitt pro Jahr etwa um 0,75 ml/min ab. Bei einem Drittel der Menschen ist jedoch kein oder nur ein sehr geringer Abfall zu beobachten. In Ableitung des Q_0 -Wertes eines Medikamentes lässt sich zeigen, inwieweit die Nierenfunktion für die Elimination eines Arzneimittels relevant ist. Vor allem bei älteren Patienten muss berücksichtigt werden, dass zusätzliche Faktoren wie Malnutrition und/oder Sarkopenie bestehen. Ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate wird dann erst spät durch einen Anstieg von Serumretentionswerten wie Kreatinin erkennbar. Aus diesem Grund ist ein regelmäßiges Monitoring der Nierenfunktion unverzichtbar. Diesbezüglich empfiehlt sich bei älteren Patienten eine individuelle Kreatinin-Schätzcarence anhand standardisierter Formeln zu berechnen. Die dafür verbreitesten Formeln sind diejenigen nach Cockcroft und die MDRD-Formel (**Tab.25**).

Tab.25 Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion [27]

Schätzformel nach Cockcroft und Gault

$$C_{CR}[\text{ml/min}] = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}[\text{kg}] / (72 \times \text{Serumkreatinin}[\text{mg/dl}]) \quad (\text{bei Frauen} \times 0,85)$$

Schätzformel nach MDRD-Studie

$$\text{GFR}[\text{ml/min}] = 170 \times \text{Serumkreatinin}[\text{mg/dl}]^{-0,999} \times \text{Alter}^{-0,176} \times \text{Serumharnstoff}[\text{mg/dl}]^{0,293} \times \text{Serumalbumin}^{0,318} \times \text{Körperoberfläche}/1,73 \quad (\text{bei Frauen} \times 0,762)$$

Des Weiteren spielt neben der Reduktion der renalen Clearance auch die Reduktion der hepatischen Clearance mit zunehmendem Alter eine Rolle. Zum einen konnte eine Aktivitätsabnahme der Phase I metabolisierenden Enzyme nachgewiesen werden [29] und zum anderen ist auch die Abnahme des hepatischen Blutflusses im Alter von Bedeutung [30]. Aus diesem Grund kann es bei überwiegend hepatisch metabolisierten Medikamenten und gleichzeitig eingeschränkter hepatischer Clearance zur Überdosierung kommen. Zu diesen Medikamenten zählen Antidepressiva, Neuroleptika sowie Antiepileptika. Die anderen pharmakokinetischen Veränderungen sind in ihrer individuellen Relevanz schwer zu beurteilen und treten in Ihrer Gesamtbedeutung hinter die Relevanz der Nierenfunktion.

Neben den pharmakokinetischen Veränderungen gibt es auch Hinweise für altersassoziierte pharmakodynamische Veränderungen. Insgesamt liegen im Rahmen physiologischer Untersuchungen und klinischen Studien wenige stichhaltige Daten vor. Zu den möglichen pharmakodynamischen Veränderungen zählt die immer wieder beschriebene erhöhte Sensitivität älterer Patienten gegenüber zentral wirksamer Substanzen, z.B. für Neuroleptika und Antidepressiva. Ebenfalls eine erhöhte Empfindlichkeit auf β -adrenerg wirksame oder β -inhibierende Substanzen [27] (**Tab.26**).

Tab.26 Altersassoziierte Veränderungen mit Relevanz für Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [27]

Pharmakokinetische Veränderungen

- Veränderte Resorption
- Verminderte Speichelsekretion (auch als unerwünschte Arzneimittelwirkung)
- Verminderte Azidität des Magens (auch durch medikamentöse Säurehemmung)
- Verzögerte Magenentleerung, verminderte Sekretion von Verdauungssäften
- Verminderte Darmmortalität, reduzierte Splanchnikusdurchblutung
- Aktive Transportprozesse weniger effizient
- Veränderung in der Verteilung:
 - Hypoalbuminämie
 - Reduziertes Extrazellulärvolumen
 - Relative Zunahme des Fettgewebes, Verminderung des Körperwassers mit den entsprechenden Veränderungen der Verteilung von hydrophilen und lipophilen Arzneistoffen
- Erhöhte Bioverfügbarkeit von hepatisch metabolisierten Wirkstoffen (verminderter First-pass-Metabolismus)
- Verminderte Clearance bei eingeschränkter Organfunktion:
 - Niere
 - Leber
 - Herz

Pharmakodynamische Veränderungen

- Erhöhte Empfindlichkeit für Arzneimittel
- Verminderte Empfindlichkeit für Arzneimittel

- Gestörte Gegenregulationsmechanismen
- Paradoxe Reaktionen

4.2.1.2 Polypharmazie

Ältere Patienten sind häufig von Multimorbidität betroffen, was in der Regel zur Verordnung einer Vielzahl von Arzneimitteln führt. Etwa 80 % der Menschen > 65 Jahre haben mindestens eine chronische Erkrankung. Im Alter zwischen 70 und 90 sind 5-10 Dauerdiagnosen keine Seltenheit mehr. Dazu gehören vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie Nierenfunktionsstörungen. Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen mit einem höheren Risiko einhergeht. In einer brasilianischen Querschnittsstudie zwischen November 2010 und April 2011, in der potentielle AZM-Interaktionen bei älteren Patienten untersucht wurden, wurde ein adjustiertes OR von 6,43 (95 % CI= 3,25-12,44) für AZM-Interaktionen bei Älteren mit drei oder mehr Diagnosen aufgezeigt [31].

Demzufolge ist es nahe liegend, dass bei leitliniengerechter Behandlung in vielen Fällen mehr als 10 gleichzeitig gegebene Wirkstoffe zusammen kommen [32]. Polypharmazie ist in den meisten Literaturen definiert ab einer Einnahme von 5 und mehr verschiedenen Arzneistoffen obgleich es keine allgemeingültige Definition gibt. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass Patienten mit Elektrolytstörungen als UAW in Bezug auf Kalium- und Natriumstoffwechsel im Rahmen der stationären Aufnahme durchschnittlich 7 verschiedene Arzneistoffe einnahmen. In der Gruppe mit Hyperkaliämie und Hyponatriämie nahmen die Patienten sogar signifikant mehr AZM gleichzeitig ein im Vergleich zu den Patienten ohne Elektrolytstörung.

Nach aktuellen Daten sind 42 % der Deutschen über 65 Jahre und sogar 50 % über 85 Jahre von Polypharmazie betroffen [33]. Das unterstreicht unser Ergebnis, dass die Patienten mit Hyperkaliämie mit $70,3 \pm 14,90$ Jahren signifikant älter waren.

Nach Schätzungen ist das Risiko für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Älteren beim Gebrauch von 1 auf 4 Arzneimittel verdoppelt sowie bei gleichzeitiger Einnahme von 7 Arzneimitteln sogar 14-fach erhöht [34].

In der Praxis kommt es erschwerend hinzu, dass atypische Symptome wie Schwindel, Abgeschlagenheit und extrapyramidale Symptome nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung erkannt und im Sinne einer Verschreibungskaskade mit weiteren Medikamenten behandelt werden. Ein Ausdruck der von Rochon und Gurwitz geprägt wurde [35]. So ist es leicht nachzuvollziehen, dass das Verkennen unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die in Folge fehlerhaft verordneten Medikamente ein Problem der Polypharmazie darstellen. Wird beim Auftreten neuer Symptome oder vermeintlich neuer Erkrankung zunächst nach einer möglichen Nebenwirkung der bereits bestehenden Medikamente gefahndet, kann diese Verschreibungskaskade durchbrochen werden.

Ebenso von Bedeutung für das gesteigerte Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind die mit der Anzahl an Medikamenten gesteigerten Arzneimittelinteraktionen. So zeigten Grattagliano et al. [36], dass die Inzidenz von Arzneimittelinteraktionen bei Patienten mit gleichzeitig 5 Arzneistoffen bei etwa 40 % liegt und sogar bei Patienten mit gleichzeitig 7 Arzneimitteln 80 % überschreitet. In weiteren Studien von AZM-Interaktionen konnte nachgewiesen werden, dass Polypharmazie ein signifikanter Prädiktor für UAW durch AZM-Interaktionen ist. Obreli-Neto et al. [37] beschrieben ein adjustiertes OR von 3,21 (95 % CI 2,78-3,59) bei älteren brasilianischen Patienten mit der Einnahme von drei oder mehr Medikamenten. Ebenfalls wurde in einer italienischen Studie, die Personen im Alter von 65 Jahren oder älter im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2003 hinsichtlich AZM-Interaktionen bei der Einnahme von mindestens zwei Medikamenten untersuchte, ein signifikant höheres Risiko für AZM-Interaktionen bei einer Einnahme von mehr als fünf Medikamenten (OR= 5,59 [95 % CI = 5,39-5,80]) als diejenigen mit drei bis fünf Medikamenten (OR= 2,71 [95 % CI= 2,63-2,80]) beschrieben [38]. Dennoch profitieren viele Patienten auch von einer größeren Anzahl parallel verordneter Arzneimittel, solange die Erkrankungen und Risikofaktoren der Patienten einbezogen werden.

4.2.1.3 Vermeidbarkeit

Neben der Darstellung von Risikofaktoren für UAW ist es ebenfalls von Interesse gewesen, inwieweit die UAW vermeidbar gewesen wären. Diesbezüglich konnten wir zeigen, dass 36,4 % unserer UAW (Elektrolytstörungen) vermeidbar gewesen wären und 56,1 % (n=73) innerhalb der letzten vier Wochen vor Eintreten der UAW einen Arztbesuch aufwiesen. Und sogar 46,9 % (n=61) mit der Verordnung eines neuen Medikamentes einhergingen. In vielen internationalen Studien liegt der Prozentsatz für Vermeidbarkeit sogar bei 50 %. Howard et al. [39] konnte in seinem Bericht beruhend auf 17 prospektiven Studien aufzeigen, dass über 50 % von UAW, die zu einer Krankenhausaufnahme geführt haben, vermeidbar gewesen wären. Ähnliche hohe Prozentzahlen wiesen Pirmohamed et al. [40] in einer prospektiven Studie von 18820 Patienten zwischen November 2001 und April 2002 auf, in der 70 % der UAW vermeidbar gewesen wären. Ebenso ergab eine weitere Studie in Frankreich [41] 67 % vermeidbare UAW. Die häufigste Ursache vermeidbarer UAW sind nach derzeitiger Studienlage inadäquate Verordnungen. Das heißt, die Verordnung ist fehlerhaft und die aufgetretene UAW wäre bei Anwendung anerkannter Regeln vermeidbar gewesen. Die häufigsten Ursachen von Medikationsfehlern sind [42]:

- Dosierungsfehler (davon mehr als die Hälfte wegen Nicht-Berücksichtigung einer eingeschränkten Nierenfunktion)
- Missachtung von Kontraindikationen
- Medikamenteninteraktionen und
- Nicht-Berücksichtigung bekannter Allergien.

In einer aktuellen prospektiven Studie aus Deutschland zwischen 2010 und 2012, in der 185 UAW und 277 Medikationsfehler bei 166 Patienten beobachtet wurden, zeigten das die häufigsten Ursachen von Medikationsfehlern mit 59,2 % keine oder unzutreffende Indikationen sowie 23,5 % Missachtung von Kontraindikationen waren [43].

Des Weiteren konnten sie zeigen das Medikationsfehler mit gleichzeitig aufgetretener UAW im Alter > 65 signifikant höher sind. Aus diesem Grund muss eine besondere Aufmerksamkeit auf die Arzneimitteltherapie bei Älteren gelegt werden. Diesbezüglich wurde 2010 von einem Forscherteam um die Wuppertaler Pharmakologin Petra A. Thürmann die PRISCUS-Liste veröffentlicht. Beruhend auf der Beers-Liste 1991 aus den USA unter Anpassung der nationalen Besonderheiten Deutschlands. Diese Liste gibt potentiell inadäquate Medikamente (PIM) wieder, welche mit einem erhöhten Risiko für UAW bei älteren Patienten einhergeht. Allerdings konnten Dormann et al. [43] ebenfalls aufzeigen, dass in ihrer Studie vor allem Medikamente mit UAW in Zusammenhang gebracht wurden, die nicht der PRISCUS-Liste zugehörig waren. Die PIM-Liste ist geeignet um Hoch-Risiko-AZM zu identifizieren, sollte aber nicht dazu neigen, andere Arzneimittel und Ihre Wirkung zu unterschätzen.

Die Prävention unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollte auf verschiedenen Ebenen erfolgen. Zum einen ist für die Vermeidung von Medikationsfehlern die Kenntnis klinischer Pharmakologie Voraussetzung, die in ärztlicher Fort- und Weiterbildung noch nicht den notwendigen Stellenwert erreicht hat. Hier sind Verbesserungen und entsprechende Initiativen der medizinischen Fakultäten wie auch der ärztlichen Selbstverwaltung nachdrücklich gefordert. So ist es die Aufgabe des Arztes nach Ansetzen eines neuen Medikamentes engmaschig Wirkungen bzw. Nebenwirkungen zu überprüfen, ggf. ein Drug-Monitoring durchzuführen, aber auch Indikationen, Dosierungen sowie Nutzen-Risiko-Abwägung kritisch zu hinterfragen. Zum anderen ist eine wesentliche Voraussetzung eine verbesserte Bereitstellung unabhängiger, kompetenter sowie aktueller Informationen über Arzneimittel sowie deren komplikationsloser und ggf. gebührenfreier Zugang [42].

4.2.1.4 Geschlecht als Risikofaktor

In der Literatur finden sich umfangreiche und vor allem unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Auftretens einer UAW in Abhängigkeit des Geschlechtes.

Obreli-Neto et al. [37] beschrieben ein erhöhtes Risiko für AZM-Interaktionen bei älteren ambulanten Frauen in Brasilien (adjustiertes OR 2,49 [95 % CI = 2,29-2,75]). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Costa et al [44], die ein erhöhtes Risiko für AZM-Interaktionen bei Frauen in den USA nachwiesen. Unabhängig von diesen Ergebnissen wiesen die erhaltenen Resultate einer schwedischen Studie auf, dass Frauen eine geringere Wahrscheinlichkeit für AZM-Interaktionen haben als Männer [45]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Zum einen Unterschiede im Gesundheitszustand der

Patienten, die Studienbedingungen sowie zum anderen die Quellen der UAW. Aber auch die unterschiedliche Kultur und Verschreibungsgewohnheiten.

Im Rahmen unserer Signalgenerierung zeigten sich in der Beobachtungseinheit der Hyponatriämie ein adjustiertes ROR von 3,62 (95 % CI = 2,03 -6,44) für das weibliche Geschlecht. Rodenburg et al. [46] konnten ebenso aufzeigen, dass Frauen ein mehr als 5-faches Risiko haben, wegen einer Hyponatriämie stationär im Krankenhaus aufgenommen zu werden. Des Weiteren stellten sie ein 3-fach höheres Risiko einer Krankenhausaufnahme aufgrund einer Thiazid-assoziierten Hyponatriämie bei Frauen heraus. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei älteren weiblichen Hochdruckpatienten beobachtet werden [47]. Mögliche Ursachen finden sich in den geschlechtsbezogenen Unterschieden in der Pharmakokinetik, die die Effektivität einer medikamentösen Therapie entscheidend beeinflussen können. Chen et al. [48] konnten in Tierexperimenten mit Ratten eine Estradiol-abhängige Expression des Natrium/Chlorid-Cotransporters belegen, welche durch Thiaziddiuretika in distalen Tubulus gehemmt werden. Aus diesem Grund kann ein größeres Risiko einer Hyponatriämie unter der Einnahme von Thiaziddiuretika bei Frauen erwartet werden. Ebenso konnten Liu et al. [49] in ihrer Studie geschlechtsspezifische Unterschiede in der Expression des Vasopressin-2-Rezeptors bei weiblichen Ratten im Vergleich zu männlichen Ratten demonstrieren. Sie stellten heraus, dass die renale Vasopressin-2-Rezeptor-Gen Expression bei weiblichen größer ist als bei männlichen Tieren. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass Frauen häufiger als Männer einer Hyponatriämie infolge des medikamentös induzierten Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) ausgesetzt sind. Neben diesen pharmakokinetischen Geschlechtsunterschieden im Natriumstoffwechsel können ebenfalls die Tatsachen dazu beitragen, dass Frauen in der Regel mehr Medikamente verschrieben bekommen und sie oft zuverlässiger in der regelmäßigen Einnahme der verordneten Arzneistoffe sind.

Zusammenfassend spielen geschlechtsspezifische Besonderheiten in der Arzneimittelsicherheit eine große Rolle. So sollten Frauen zukünftig in alle zulassungsrelevanten Studien für neue Arzneimittel einbezogen werden und diese müssen hinsichtlich Geschlechtsunterschiede analysiert werden. Die daraus gewonnenen Kenntnisse bezüglich Arzneimittelreaktionen zwischen Männer und Frauen sollten sich in den Leitlinien für Diagnostik und Therapie verschiedener Krankheitsbilder niederschlagen [50].

4.2.2 Kaliumstoffwechsel

4.2.2.1 Hyperkaliämie

Störungen des Kaliumstoffwechsels sind bekannte Nebenwirkungen infolge von Medikamenteneinnahme, die zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand führen können. Die Inzidenz der hyperkaliämiebedingten Krankenhausaufnahmen variiert abhängig vom Schweregrad zwischen 1,4 und 10 % [51].

Innerhalb unserer Auswertung konnten 31 % der Patienten mit Hyperkaliämie dem Schweregrad 4 nach CTCAE (Kaliumwert >7 mmol/l) zugeteilt werden. Des Weiteren konnte herausgearbeitet werden, dass innerhalb der Beobachtungseinheit der Hyperkaliämie 65 % mit kardiovaskulären Symptomen (Bradykardie, AV-Block) stationär aufgenommen wurden. Bei 84,3 % (n=43) der Patienten mit einer Hyperkaliämie lag ein arterieller Hypertonus als Begleiterkrankung vor. Das kann zum einen damit zusammenhängen, dass in den letzten Jahrzehnten vor allem Medikamente in der Hypertonustherapie Verwendung fanden, die Einfluss auf die Sekretion von Kalium im distalen Tubulus haben. Dazu zählt vorrangig die medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Aldosteron-Rezeptorantagonisten. Entgegen unserem Ergebnis konnten Maddirala et al. [52] demonstrieren, dass Patienten mit ACE-Hemmern ein 3 bis 13-fach höheres Risiko für Hyperkalämie haben, als Patienten mit einer Niereninsuffizienz Stadium 3 bis 4. Jeder zehnte ambulant behandelte Patient entwickelt im ersten Jahr nach Verschreibung eines ACE-Hemmers eine Hyperkaliämie [53]. Die Existenz von Beziehungen zwischen Hyperkaliämie, RAAS Blockertherapie und chronischer Niereninsuffizienz sind in zahlreichen Studien etabliert [52–54]. Vor allem nach der Veröffentlichung der RALES- und EPHESUS-Studie, die eine Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz-Patienten unter Spironolacton postulierten, konnte ein 3-5 facher Anstieg der Krankenhausaufnahmen durch Hyperkalämie nachgewiesen werden [55]. Weitere Autoren stellten eine Beziehung zwischen der Kombination von ACE-Hemmern und Aldosteron-Antagonisten mit schweren Hyperkaliämien dar [56–59]. Ebenfalls die AZM-Kombination zwischen ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptor-Blocker sind in der Literatur hinsichtlich induzierter Hyperkaliämie mehrfach diskutiert worden [60], [61]. Die Ergebnisse der ONTARGET Studie, in der die Effektivität und Risiken einer Patientengruppe mit Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus bezüglich der Kombination von 10 mg Ramipril und 80 mg Telmisartan untersucht wurden, konnten aufzeigen, dass bei kombinierter Therapie ein höheres Risiko für Hyperkaliämie bestand. Hingegen kein größerer Nutzen gewonnen werden konnte [62]. Obwohl dieser Zusammenhang bekannt ist, zeigten unsere Ergebnisse, dass Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Aldosteron-Antagonisten sowie insbesondere die Kombination von ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonist zu den häufigsten Ursachen für schwere Hyperkaliämien unter Routinebedingungen der ambulanten Krankenversorgung gehören und davon fast 50 % grundsätzlich als vermeidbar eingeschätzt wurden.

Ein häufig übersehener und wenig verstandener Auslöser der Hyperkaliämie ist die Einnahme von NSAR. Studien haben gezeigt, dass NSAR in Assoziation mit einer leichten Niereninsuffizienz Hyperkaliämie infolge eines Aldosteronmangels auslösen können [63], [64]. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erfolgt durch renale Prostaglandine, welches ebenfalls zur Freisetzung von Aldosteron und somit zur Natriumretention und Kaliumsekretion führt. Unter der Einnahme von NSAR kommt es zur einer Verminderung des Prostaglandinspiegels sowie zur Hemmung der Aldosteronfreisetzung, welches ähnlich wie bei RAAS-Inhibitoren oder Aldosteron-Antagonisten zu einer Hyperkaliämie führen kann. Diesen Aspekt, dass NSAR allein oder in Kombination mit anderen Arzneistoffen eine Hyperkaliämie bedingen können, konnten wir in

unserer zur Verfügung stehenden Datenbank nicht untersuchen. Begründet auf der Tatsache, dass aufgrund einer hohen Fallzahl an gastrointestinalen Blutungen unter NSAR in der Kontrollgruppe, keine aussagefähige Analyse im Sinne einer Disproportionalitätsanalyse ergeben hätte. Dennoch konnten weitere Arbeiten zeigen, dass gerade die Kombination von NSAR mit RAAS-Inhibitoren zu schweren Hyperkaliämien führen [65, 66]. Hay et al. [67] berichteten von einer 77-jährigen Hypertonikerin, keine bekannte Niereninsuffizienz, die komatös mit Fieber ins Krankenhaus aufgenommen wurde. In der Medikation hatte sie eine geringe Dosis Enalapril und wegen Beinschmerzen fünf Tage zuvor einen NSAR erhalten. Laborchemisch zeigte sich eine schwere Hyperkaliämie, sie starb bereits 90 min nach ihrer Ankunft. Ob die NSAR-Medikation allein für die Entwicklung verantwortlich war oder vielmehr die Kombination mit der infektgetriggerten Dehydratation, ist nicht sicher zu klären. Auch wenn in der Literatur selten Elektrolytstörungen unter alleiniger Betablockertherapie beschrieben sind, wäre er hinsichtlich der Hemmung der Reninfreisetzung an dieser Stelle ebenfalls zu erwähnen. Er begünstigt nicht nur die Blockade der Sympathikus-vermittelnden Reninfreisetzung, sondern auch eine Hemmung der Kaliumaufnahme in die Zellen und führt somit zur Hyperkaliämie [68]. Wir konnten innerhalb unserer Analyse diesen Zusammenhang nicht gehäuft finden.

Weitere Ursachen für eine verminderte Reninfreisetzung (hyporeninämischer Hypoaldosteronismus) sind der normale Alterungsprozess [69], die bereits oben genannten Medikamente sowie die diabetische Nephropathie, die mit 43-63 % die häufigste Ursache eines Aldosteronmangels ist [70], [71]. So ist möglicherweise unser Ergebnis zu erklären, dass 73 % der Patienten in der Beobachtungseinheit für Hyperkaliämie einen Diabetes mellitus in der Anamnese hatten. De Leiva et al. [72] vermuteten, dass die Reninreduktion vielleicht auf die Erkrankung der kleinen Gefäße in der Niere, einer autonomen Neuropathie oder aber auf die Produktion eines inaktiven Renins zurückzuführen ist. Nichts desto trotz ist in den meisten Fällen bereits eine Koexistenz zur Niereninsuffizienz vorhanden. Die Inzidenz der Hyperkaliämie bei Diabetes mellitus Patienten ist höher als in der Allgemeinbevölkerung [69]. Die genaue Zahl ist nicht bekannt, aber Jarmann et al. [73] postulierten in ihrer Studie eine Prävalenz von bis zu 15 % einer Hyperkaliämie bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Schlussendlich stehen Arzneistoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System inhibieren in Zusammenhang Hyperkaliämien zu induzieren. Die Verfahren der Disproportionalitätsanalyse in einer Datenbank der systematischen UAW-Erfassung konnten diese Arzneimittel sowie deren Interaktionen als Signal detektieren. Zusätzliche Risikofaktoren waren hohes Lebensalter, chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Grunderkrankungen.

4.2.2.2 Hypokaliämie

Die Hypokaliämie ist eine häufige und potentiell schwerwiegende Elektrolytstörung. Sie ist definiert bei einem Kaliumserumwert $< 3,5$ mmol/l. Patienten mit milder Hypokaliämie

(Serumkalium 3,0-3,5 mmol/l) sind oft asymptomatisch, wohingegen schwere Hypokaliämien ($< 2,5$ mmol/l) neben einer allgemeinen Schwäche, eine Rhabdomyolyse und Paresen bedingen können. Beide Formen sind mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen assoziiert [74], [75], insbesondere bei Herzinsuffizienzpatienten. In einer randomisierten Kontrollstudie von 233 männlichen Hochdruckpatienten zwischen 35 und 70 Jahren stellten Siegel et al. [76] ein gesteigertes Risiko für Herzrhythmusstörungen bei denen mit einem Kaliumspiegel $< 3,1$ mmol/l heraus. Die geschätzte Inzidenz bei stationären Patienten liegt bei 20 % [77], während die Inzidenz von einer schweren Hypokaliämie ($< 2,5$ mmol/l) bei etwa 0,54 % bei hospitalisierten Patienten liegt [78]. Innerhalb unserer Beobachtungseinheit der Hypokaliämie konnten 24,32 % (n=9) dem Schweregrad 4 ($< 2,5$ mmol/l) zugeordnet werden. Etwa 8 % unserer Patienten mit Hypokaliämie wiesen bei Aufnahme kardiovaskuläre Symptome auf.

Eine Hypokaliämie kann resultieren aus einem vermehrten Kaliumverlust, transzelluläre Verschiebung oder durch verminderte Aufnahme von Kalium. Der Kaliumverlust in der Niere oder dem Gastrointestinal-Trakt gehört zu den häufigsten Gründen einer Hypokaliämie. Crop et al. [77] untersuchten bei Patienten in einem Allgemeinkrankenhaus die Epidemiologie einer Hypokaliämie und zeigten die häufigsten Ursachen auf, welche eine Hypokaliämie herbeiführen. An erster Stelle Erbrechen, bereits gefolgt von Medikamenten und Durchfall.

Ein therapieinduzierter Kaliumverlust ist am häufigsten bei Hypertonikern mit einem Diuretikum basierten Therapieregime zu finden. Das erklärt den Zusammenhang, dass 75,7 % (n=28) unserer Hypokaliämie-Patienten mit einem arteriellen Hypertonus assoziiert sind.

Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist zum einen, dass Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika die Natriumrückresorption in der Henle'schen Schleife bzw. im distalen Tubulus blockieren und so das Natriumangebot in den Sammelrohren erhöhen. In denen nun vermehrt Natrium gegen Kalium ausgetauscht wird und dadurch ein gesteigerter Kaliumverlust erzielt wird. Zum anderen hat ein vermehrter Diuretika induzierter Volumenmangel eine vermehrte Sekretion von Aldosteron zur Folge, das wiederum an den Sammelrohren zu einer gesteigerten Kaliumsekretion im Austausch gegen Natrium führt [51]. In unserer Analyse konnten wir bestätigen, dass das Auftreten einer Hypokaliämie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit am häufigsten unter einer Thiazid-Therapie (adjustiertes ROR 10,33 [95 % CI=4,68-22,80]) gefolgt von der Schleifendiuretikatherapie (adjustiertes ROR 3,93 [95 % CI=1,88-8,24]) auftritt. Vor allem aber die Kombination beider Diuretika ein vermeintlich hohes Risiko für die Ausbildung einer Hypokaliämie birgt (adjustiertes ROR 37,05 [95 % CI=11,41-120,37]). Die Inzidenz einer Hypokaliämie unter einer Thiazid-Therapie ist abhängig von der Dosierung und wird dementsprechend in der Literatur zwischen 7 % und 36 % angegeben [79], [80].

Hinsichtlich einer Kaliumverschiebung nach intrazellulär, spielen neben einer hormonellen Dysregulation oder einer Alkalose auch Medikamente eine Rolle. Hierzu zählen β -Sympathomimetika, Theophyllin, Insulin und selten Calcium-Kanalblocker. Es handelt sich hierbei um sehr seltene AZM induzierte Nebenwirkungen, weswegen sie innerhalb unserer Auswertung nicht vorgekommen sind.

Zusammenfassend konnten im Rahmen der Disproportionalitätsanalyse vor allem Signale für Diuretika und deren Kombination als Ursache für eine schwere Hypokaliämie herausgestellt werden.

4.2.3 Natriumstoffwechsel

Besonders in der klinischen Praxis spielen Störungen der Natriumkonzentration im Plasma eine häufige Rolle. Hypo- und Hypernatriämie sind in erster Linie Störungen der Osmolalitätsregelung und sind auf einen relativen oder absoluten Wasserüberschuss bzw. Wassermangel zurückzuführen [81]. Geringe Abweichungen des Serum-Natriumspiegels vom Normbereich sind meist asymptomatisch und selbstlimitierend. In den häufigsten Fällen sind Hypo- und Hypernatriämien iatrogen bedingt und daher prinzipiell vermeidbar.

4.2.3.1 Hyponatriämie

Eine der häufigsten AZM-induzierten Elektrolytstörungen ist die Hyponatriämie. Sie ist definiert als eine Serumnatriumkonzentration $< 135 \text{ mmol/l}$ und ist eine Störung der Flüssigkeits- und Elektrolytbalance, die durch einen relativen Exzess des Gesamtkörperwassers im Verhältnis zum Gesamtkörpernatriumanteil charakterisiert ist. Ein umfassendes Verständnis des pathophysiologischen Mechanismus einer AZM-induzierten Hyponatriämie sowie die damit verbundenen Risikofaktoren sind von großer Bedeutung für Prävention und wirksame Therapie der potentiell lebensbedrohlichen Elektrolytstörung [82]. Die Begriffe Hyponatriämie und Hypoosmolalität werden oft auch synonym verwendet, da die effektive Serumosmolalität sich maßgeblich aus der Serumnatriumkonzentration berechnet. In seltenen Fällen kann eine Hyponatriämie auch mit einer Serum-Iso- oder Hyperosmolalität einhergehen. Die häufigste Ursache einer solchen hyperosmolaren Hyponatriämie ist die Hyperglykämie mit konsekutiver osmotischer Wasserbewegung vom intra- in den extrazellulären Flüssigkeitsraum.

Die effektive Serumosmolalität wird normalerweise in einem sehr engen Bereich konstant gehalten (280-300 mosmol/kg). Diese präzise Regulation wird ermöglicht über die Sekretion von antidiuretischen Hormon (ADH), renaler Wasserausscheidung sowie Durst und Flüssigkeitsaufnahme. Hinsichtlich der Pathogenese kommt die hypoosmolare Hyponatriämie durch Wasserüberschuss zustande, der einen Verdünnungseffekt nach sich zieht. Ursächlich für den Wasserüberschuss sind eine stimulierte ADH-Sekretion, die sich osmotisch nicht supprimieren lässt sowie gleichzeitig ein Durstgefühl mit entsprechender Flüssigkeitsaufnahme, welche ebenfalls nicht supprimiert werden kann. Im Wesentlichen können klinisch drei Hauptformen unterschieden werden:

Zum einen die euvoläme Hyponatriämie, die meist dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) zugrunde liegt. Zu den Vorkommen des SIADH zählen neben der paraneoplastischen ADH-Sekretion aus Tumoren, ZNS-Störungen und Lungenprozessen, ebenfalls Medikamente wie SSRI, Carbamazepin, NSAID, Cyclophosphamid und Thiaziddiuretika. Wobei Thiaziddiuretika ebenfalls eine Rolle bei der hypovolämen Hyponatriämie spielen. Welche ebenfalls durch Stimulation von ADH und Trinken aufgrund mangelnder Füllung der zentralen Arterien im Rahmen von Erbrechen und Diarrhoen bzw. bei exzessivem Diuretikgebrauch ausgelöst wird. Die letzte Kategorie ist die hypervoläme Hyponatriämie, z.B. bei fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz und Leberzirrhose. Hierbei kommt es gleichermaßen zu einer Stimulation von ADH und Trinken durch mangelnde Füllung der Karotiden und Aorta bzw. niedrigem arteriellen Blutdruck [81].

Die hypoosmolare Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung im klinischen Alltag. Vor allem bei ambulanten Patienten, insbesondere bei Älteren [83]. Die Inzidenz der Hyponatriämie liegt zwischen 6 und > 20 % [81]. Neben höherem Alter als Risikofaktor konnte auch ein geringes Gewicht in Studien herausgestellt werden [47], [84], [85], [79]. Ebenso suggerierten Clayton et al. [79] im Rahmen ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang mit gesteigertem Alter. So hatten die über 70 Jährigen ein über dreifach höheres Risiko für eine Hyponatriämie als die unter 70 Jährigen. Zwar konnten auch wir hervorheben, dass die Patienten mit Hyponatriämie signifikant älter waren. Hingegen fanden wir keine Verbindung mit einem erniedrigten BMI. In der Literatur wird eine zugrunde liegende Erkrankung, welche in Verbindung mit geringem Gewichtsverhalten und Muskelschwund steht, als mögliche Ursache suggeriert. Zum Zweiten können Natrium-Serumschwankungen vor allem bei Personen mit geringem Gesamtkörperwasser auftreten, da sich der Serumnatriumwert aus dem Verhältnis zwischen Gesamtkörperwasser und Gesamtnatriumgehalt ermittelt [86].

Ebenso ist eine Hyponatriämie mit einer gesteigerten Mortalität der jeweiligen Grunderkrankung assoziiert [81]. Konishi et al. [87] untersuchten insgesamt 531 Patienten mit einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz in ihrer retrospektiven Studie, in der 455 eine Normonatriämie und 76 davon eine Hyponatriämie zum Entlassungszeitpunkt aufwiesen. Dabei stellten sie heraus, dass eine Hyponatriämie Herzrhythmusstörungen begünstigt und kardiovaskuläre Ereignisse verschlechtert. So litten etwa 33 % unserer Patienten mit einer Hyponatriämie zum Aufnahmezeitpunkt an kardiovaskulären Symptomen. In unserer Beobachtungseinheit konnte aber kein tödliches Ereignis infolge einer Hyponatriämie aufgezeigt werden. Dennoch wiesen etwa 41,25 % eine milde Hyponatriämie (Natriumspiegel <130-120 mmol/l) auf, die häufig als asymptomatische Hyponatriämie bezeichnet wird. Gerade jene moderate Hyponatriämie ist mit einer Verschlechterung von kognitiven Fähigkeiten, einer Gangunsicherheit mit Sturzfolge und erhöhtem Risiko für Knochenfrakturen assoziiert [88]. So zeigten die Schweizer Arampatzis et al. [89] in ihrer Querschnittsstudie über zwei Jahre, mit mehr als 10000 stationären Patienten älter als 50 Jahre, dass neben dem weiblichen Geschlecht und höheren Kreatininwerten auch das Vorhandensein einer Hyponatriämie einen negativen Einfluss auf das Frakturrisiko hat. Dabei stand die Hyponatriämie in einem engen Verhältnis zur Anzahl der Diuretika. Wobei

ebenfalls bei Patienten mit der Verwendung bestimmter Diuretika, insbesondere Furosemid oder in Kombination, einem hohen Frakturrisiko ausgesetzt waren. Was jedoch weniger auf das Vorhandensein der Hyponatriämie, sondern vielmehr dadurch beeinflusst wird, dass die Schleifendiuretika selbst einen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel ausüben und aus diesem Grund mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Dennoch zeigen Daten in der Literatur, dass Thiaziddiuretika zu schweren und persistierenden Hyponatriämien führen [88] und dadurch die Tendenz zu stürzen vor allem bei älteren Patienten begünstigen. Aber keinen direkten negativen Einfluss auf ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen [89].

In unserer Gesamtpopulation wiesen 61,5 % der Beobachtungseinheit eine Hyponatriämie auf, von denen 77,5 % einen arteriellen Hypertonus in der Anamnese hatten. Der Zusammenhang besteht darin, dass Diuretika die am häufigsten verschriebenen Arzneimittel bei Hochdruckpatienten sind. Allein in den USA haben 1999 mehr als 20 Millionen Hochdruckpatienten Diuretika als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie genommen [47]. Liamis et al. [90] konnten aufzeigen, dass Diuretika die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Hyponatriämie sind. In den meisten Studien, welche Diuretika-induzierte Elektrolytstörungen untersuchten, fokussierten sie sich auf den Effekt der Thiaziddiuretika [85], [86, 88]. Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie in der 2613 Patienten, die wegen ihres Bluthochdrucks behandelt und in einem Zeitraum von 10 Jahren untersucht wurden, konnte eine Inzidenz von 30 % einer Thiazid-induzierten Hyponatriämie herausgestellt werden [88]. Ebenfalls konnte in der bevölkerungsbasierten Kohortenstudie von Rodenberg et al. [86] ein 5-fach höheres Risiko für die Ausbildung einer Hyponatriämie unter Thiaziddiuretika als ohne jenes Arzneimittel hervorgehoben werden. Diuretika-induzierte Hyponatriämie wird vorwiegend durch Thiaziddiuretika oder thiazidähnliche AZM ausgelöst [84, 91, 92].

Schleifendiuretika hemmen den Na-K-2Cl-Cotransporter in dem dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, wodurch es zur Reduktion der Osmolalität im Nierenmark kommt. Folglich sind Schleifendiuretika weniger mit einer Hyponatriämie assoziiert, denn sie bedingen ausschließlich eine Störung der Harnkonzentrierung und schließlich einen vermehrten renalen Wasserverlust. Zu diesen Ergebnissen gelangten auch Guan et al. [93], die bei 1378 Patienten, die mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz zur Aufnahme kamen und mit Schleifendiuretika behandelt wurden, ein geringes Risiko für eine Hyponatriämie beobachteten. Des Weiteren konnte diese Tatsache in einer Untersuchung von 202 weiblichen Hochdruckpatienten älter 64 Jahre beobachtet werden, die mindestens vier Wochen vor der stationären Aufnahme eine Diuretikatherapie aufwiesen [94].

Hingegen werden bei Thiaziddiuretika neben verschiedenen Mechanismen zwei wesentliche Ursachen hervorgehoben: Natriummangel und Wasserretention. Thiaziddiuretika inhibieren die Natrium- und Chlorid-Reabsorption im distalen Tubulus. Weiterhin bedingt durch die direkte diuretische Wirkung und der gesteigerten ADH-Stimulation, kommt es zu einem relativ höheren Natrium- als Wasserverlust. Diese mehrfach in der Literatur dokumentierte Tatsache, dass ein enger Zusammenhang zwischen Thiaziddiuretika und einer Hyponatriämie besteht, konnten wir durch die vorliegende Untersuchung nicht stützen. Vielmehr stellte sich in unserer Untersuchung entgegengesetzt zu dem in der Literatur für Schleifendiuretika

beschriebenen Risiko eine Hyponatriämie und Hypokaliämie zu begünstigen [95], [96], [51], ein vermehrtes Auftreten der Schleifendiuretika im Zusammenhang mit einer Hyponatriämie im Vergleich zu Thiaziddiuretika dar. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [97, 98], [91]. Diese unerwarteten Ergebnisse lassen sich einerseits darin erklären, dass die Patienten in der Vormedikation mehr Schleifen- als Thiaziddiuretika besaßen. Andererseits auch andere Bedingungen, die zu einer diuretikaassoziierten Hyponatriämie führen, nicht sicher auszuschließen sind. Möglicherweise ist dieses Ergebnis der Hinweis für ein „Confounding by indication“. Das heißt, das Vorkommen von Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die aus diesem Grunde ein Schleifendiuretikum aufwiesen, ist in der Gruppe der Hyponatriämie häufiger als in der Kontrollgruppe. Somit ist mutmaßlich die Herzinsuffizienz der eigentliche Risikofaktor für eine Hyponatriämie.

Ähnlich unerwartet das Ergebnis, dass Aldosteron-Antagonisten gehäuft bei unseren Patienten mit Hyponatriämie auftreten (adjustiertes ROR 1,99 [95 % CI=1,79-7,27]). In einigen Fallberichten wird ein signifikanter Zusammenhang mit Hyponatriämie diskutiert, welches aber nicht sehr überzeugend ist [99], [100]. Ebenfalls kann auch bei Aldosteron-Antagonisten ein Hinweis für ein „Confounding by indication“ nicht ausgeschlossen werden.

In der Analyse hinsichtlich AZM-Interaktionen konnte erwartungsgemäß ein möglich erhöhtes Risiko eine Hyponatriämie zu entwickeln unter der Kombination von Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika (adjustiertes ROR 4,01 [95 % CI=1,99-8,07]) herausgestellt werden, welches sich durch den Summationseffekt hinsichtlich ihres Wirkmechanismus erklären lässt.

Hyponatriämie ist ebenfalls eine Nebenwirkung von verschiedenen Psychopharmaka, insbesondere die selektiven Serotonin-Rezeptor Inhibitoren (SSRI). Der zugrunde liegende Mechanismus ist im Detail nicht geklärt, beruht aber auf dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion. Es kommt hierbei zu einer direkten und indirekten Stimulation von Vasopressin im hinteren Hypophysenlappen, wodurch eine Wasserretention und schließlich eine daraus resultierende Hyponatriämie bedingt sind. Das Auftreten von SIADH bei Patienten mit SSRI wurde in einzelnen Fallberichten in der Literatur beschrieben [101–103]. Innerhalb unserer Patientengruppe fanden sich nur fünf Fälle mit SSRI assoziierter Hyponatriämie, sodass diesbezüglich keine Aussage hinsichtlich einer Signalgenerierung möglich war.

Hingegen konnten wir den engen Zusammenhang zwischen Antiepileptika und Hyponatriämie aufzeigen (adjustiertes ROR 3,55 [95 % CI=1,76-7,16]). Van Amelsvoort et al. [104] beschrieben eine sehr variierende Frequenz von 4,8 – 40 % einer Carbamazepin induzierten Hyponatriämie innerhalb ihrer neurologischen Patientengruppe. Ursächlich ist die Auslösung einer übermäßigen Wasserreabsorption in den Sammelrohren. Der im Detail auslösende Mechanismus ist unter den Autoren umstritten. Zum einen wird eine gesteigerte ADH-Sekretion in der Hypophyse oder zum anderen eine erhöhte ADH-Rezeptor-Sensitivität in der Niere diskutiert [105], [106]. Zu den potentiellen Risiken einer Psychopharmaka assoziierten Hyponatriämie gehören fortgeschrittenes Alter, das weibliche Geschlecht sowie die Kombination von Medikamenten, welche ebenfalls eine Hyponatriämie begünstigen können [107]. Yassa et al. [108] sowie Ranta et al. [109] suggerierten in ihren Fallberichten

die Begünstigung einer Hyponatriämie als Summationseffekt von Carbamazepin und Thiaziddiuretika. Diese mögliche Interaktion beider Medikamente ließ sich auch aus unserer Datenbank generieren (adjustiertes ROR 8,25 [95 % CI=3,14-21,69]). Auch in Kombination mit Schleifendiuretika und Antiepileptika ließ sich ein mögliches Risiko einer Hyponatriämie hervorheben.

Interessanterweise konnte auch ein Signal generiert werden, das ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren und einer Hyponatriämie darstellt (adjustiertes ROR 1,6 [95 % CI=1,02-2,68]). Nach der Fachinformation gehört eine Hyponatriämie unter PPI-Therapie zu den seltenen Nebenwirkungen. In der Literatur sind wenige Berichte diesbezüglich veröffentlicht. In einem Fallbericht von Bebarta et al. [110] wird von einem 46 jährigen Patienten berichtet, der mit akuter Verwirrtheit zur Aufnahme kam. Das Drogenscreening blieb unauffällig. Im initialen Labor fiel eine Hyponatriämie von 107 mmol/l auf sowie erhöhte Kreatinin Werte. Insgesamt sprach die Befundkonstellation für ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion. Nach Abschluss einer umfangreichen Diagnostik blieb die Ursache ungeklärt. Diskutiert wurde ein möglicher Zusammenhang mit der vor 4 Wochen vor dem Aufenthalt begonnenen Omeprazol-Therapie. In einer kürzlich erschienenen retrospektiven Studie, in der Personen mit einer PPI-Therapie länger als ein Jahr mit und ohne eine PPI-Therapie verglichen wurden. Zu den Ausschlusskriterien gehören Risikofaktoren sowie bekannte Hyponatriämie-induzierte AZM. Von den 302 Personen wurden 145 eingeschlossen. Es konnte nachgewiesen werden, dass unter einer chronischen PPI-Therapie signifikant mehr Hyponatriämien aufgetreten sind (OR 4,4 [95% CI=1,8-11,1], P=0,001) [111]. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist nicht geklärt. Zum einen wird der Einfluss auf die ADH-Sekretion sowie eine Salzverlust-Nephropathie diskutiert, da die PPI-Therapie mit zu den häufigsten Ursachen der AZM-induzierten akuten interstitiellen Nephritis gehört [112]. Das könnte auch unser Ergebnis hinsichtlich eines verstärkten Signals bezüglich der Kombination von PPI und Antiepileptika sowie Thiaziddiuretika eine Hyponatriämie zu bedingen, erklären. Dieser Effekt sollte bei der Verschreibung von Antiepileptika bei Patienten, die bereits Thiaziddiuretika, andere Diuretika sowie PPI in der Vormedikation aufweisen, berücksichtigt werden. Des Weiteren sind regelmäßige Laborkontrollen nicht nur bei Patienten mit Diuretika unverzichtbar, sondern auch bei den Medikamenten, die die Vasopressinsekretion (zum Beispiel SSRI, Antiepileptika) beeinflussen.

4.2.3.2 Hybernatriämie

Von einer Hybernatriämie spricht man bei einem Serum-Natriumspiegel > 148 mmol/l. Das bedeutet in jedem Fall eine Hyperosmolalität und ein Defizit an freiem Wasser. Normalerweise bedingt der Anstieg von Serumnatrium und Osmolalität eine ADH-Freisetzung sowie ein gesteigertes Durstempfinden. Wenn diese Mechanismen gestört sind, entsteht durch Verlust von freiem Wasser eine Hybernatriämie. Zum einen kann die ADH-Synthese bei hypothalamischer Läsion vermindert sein (zentraler Diabetes insipidus), zum

anderen können die Nieren auf ADH vermindert ansprechen (nephrogener Diabetes insipidus). Ein nephrogener Diabetes insipidus kann entstehen bei Tubulusschädigung im Rahmen einer chronischen Pyelonephritis sowie einer polyurische Phase des akuten Nierenversagens und durch tubuläre Effekte von Hypokaliämie, Hyperkalziämie oder Medikamente. Ebenfalls ein gestörtes Durstempfinden (Bewusstseinsstörung, zentralnervöse Störungen) verhindert einen Ausgleich des Wasserdefizits. [113].

Die Hypernatriämie kommt vor allem bei älteren Patienten sowie bei kritisch kranken Patienten vor. Die Häufigkeit einer Hypernatriämie variiert zwischen 0,3 % und 3,5 % abhängig vom Bevölkerungsrisiko sowie der Definition der Hypernatriämie in den verschiedenen Studien [114]. Patienten auf der Intensivstation zeigen sogar eine höhere Inzidenz von 8,9 % eine Hypernatriämie zu bekommen [115]. Im Gegenteil zu unserer Beobachtung in der sich von 130 Fällen nur 5 als Hypernatriämie herausstellten. Begründet darin, dass wir UAW untersucht haben, die erst zur stationären Aufnahme geführt haben. Die Inzidenz einer entwickelten Hypernatriämie noch vor der Hospitalisierung ist deutlich geringer als eine im Krankenhaus erworbene Hypernatriämie [116].

Patienten im fortgeschrittenen Alter gehören zur Risikogruppe aufgrund einer verminderten osmotischen Regulation des Durstempfindens. Des Weiteren begünstigen das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und die Abnahme der kognitiven Fähigkeiten die Entwicklung einer Hypernatriämie [117]. Ferner ist die Hypernatriämie mit einer erhöhten Mortalität gekennzeichnet. Dabei reichen die Mortalitätsraten von 40-60 %. Liams et al. [116] demonstrierten eine Mortalitätsrate von über 39 % innerhalb ihrer untersuchten hospitalisierten Patienten, wobei die Patienten mit erworbener Hypernatriämie vor dem Krankenhausaufenthalt eine geringere Mortalitätsrate hatten im Vergleich zu denen im Krankenhaus entwickelten Hypernatriämien.

Einige Arzneimittel sind in der Literatur als mögliche Auslöser einer Hypernatriämie identifiziert. Obwohl bei stationären Patienten die Hypernatriämie eher auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen ist. Nennenswert sind zunächst die Medikamente, welche einen erworbenen nephrogenen Diabetes insipidus auslösen. Hierbei kommt es zum Verlust der Fähigkeit der Harnkonzentrierung in der Niere, sodass große Mengen (3-20 l/d) an hypoosmolarem Urin produziert werden. Bei der großen Menge an Patienten ist der Natriumspiegel im Normbereich, sofern der Durstmechanismus intakt ist. Bei eingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme, unzureichender perioperativer intravenöser Flüssigkeitszufuhr oder im Rahmen von Erbrechen- und Durchfallepisoden besteht ein höheres Risiko für eine Hypernatriämie [117]. Studien haben gezeigt, dass der zugrunde liegende Mechanismus der fehlenden Harnkonzentrierung in der verringerten Expression der Aquaproteine 2 oder möglicherweise in der Transportbeeinträchtigung der Kanäle in die Plasmamembran zu finden ist [118]. Lithium ist das am häufigsten in der Literatur im Zusammenhang mit nephrogenen Diabetes insipidus (NDI) diskutierte Arzneimittel. Bei fast 50 % der Lithium behandelten Patienten zeigt sich ein NDI. Darunter zeigen 30 % einen subklinischen Defekt, während 20 % der Patienten innerhalb der ersten 8-12 Wochen eine Polyurie zeigen. Nach Beendigung der Lithiumtherapie ist der induzierte NDI reversibel [119]. Der genaue Wirkmechanismus liegt in der Hemmung der Adenylatcyclase in der Membran der Sammelrohrepithelien,

welche durch ADH über V₂-Rezeptoren aktiviert wird. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der zellulären cAMP-Konzentration, wodurch keine Translokation von Wasserkanälen (Aquaporin 2) aus intrazellulären Vesikeln in die Plasmamembran erfolgt [120]. Ein weiteres NDI auslösendes Medikament ist Demeclocycline. Es ist ein Tetracyclin-Derivat und löst in den meisten Fällen bei einer Tagesdosis von 900-1200 mg einen NDI aus. Der Defekt ist dosisabhängig und innerhalb weniger Wochen nach Beendigung der Therapie reversibel [121]. Diesen Effekt macht man sich vor allem in der Therapie der Hyponatriämie aufgrund des SIADH zu Nutze [122]. Neben nephrotoxischen Wirkungen induziert das Antimykotikum Amphotericin B einen NDI. Man vermutet eine direkte Wirkung auf die Adenylatcyclase sowie auf die Aquaporine 2, wodurch es ebenfalls zur Abnahme der Wasserkanäle in den Epithelzellen der Sammelrohre kommt. Auch in diesem Zusammenhang ist nach Absetzen der Therapie der Zustand reversibel. Obwohl auch der Austausch gegen das liposomale Amphotericin B einen NDI vermeiden sollte, konnten Mills et al. [123] bei 116 neutropenischen Patienten in der Behandlung mit liposomalem Amphotericin B, bei 14,6 % dieser Patienten eine Hypernatriämie infolge von liposomalem Amphotericin B nachweisen. Interessanterweise bedingen eine Medikamenten induzierte Hyperkalziämie (> 2,75 mmol/l) sowie Hypokaliämie (< 3mmol/l) ebenfalls einen NDI. So wurde anhand von Rattenmodellen die Reduktion der Expression von Aquaporinen 2 in den Sammelrohren durch Hypokaliämie und Hyperkalziämie beobachtet [124], [125]. 1-2 Wochen nach Ausgleich der Elektrolytstörung bildet sich der Defekt zurück.

Gleichmaßen sollte der Vasopressin-V₂-Rezeptor-Antagonist, der vorwiegend in der Therapie der euvolämischen und hypervolämischen Hyponatriämie eingesetzt wird, als möglicher Auslöser einer Hypernatriämie berücksichtigt werden. Obwohl die Studien gezeigt haben, das im Rahmen der Behandlung mit Tolvaptan (V₂-Rezeptor-Antagonist) kein signifikantes Risiko für eine Hypernatriämie besteht [126], [127].

Neben der Ursache des NDI spielen auch hypotone Nierenverluste durch osmotische Diurese oder die Verabreichung von Schleifendiuretika bezüglich der Ausbildung einer Hypernatriämie eine Rolle. Osmotische Diurese wird am häufigsten durch eine Hyperglykämie oder durch die Therapie intravenöser hypertoner Mannitlösungen ausgelöst. Durch die großen Mengen an nicht resorbierbaren Stoffen im Tubuluslumen kommt es zu einer vermehrten Harnausscheidung. Die Verabreichung von Mannitol führt bei 7-21 % der hospitalisierten Patienten zu einer Hypernatriämie [117]. Schleifendiuretika sind eine weitere Ursache für renale Wasserverluste. Im Allgemeinen ist eine Hypernatriämie als UAW von Schleifendiuretika eher selten. Snyder et al. [128] beobachteten innerhalb von 162 Hypernatriämie-Patienten, dass nur bei 13 Patienten eine Schleifendiuretikatherapie ursächlich war. Diese AZM hemmen in der Henle-Schleife die NaCl-Reabsorption und reduzieren somit die Osmolalität im Nierenmark, wodurch die Fähigkeit der Harnkonzentrierung verringert ist und daraus ein vermehrter Wasserverlust resultiert.

Eine weitere Ursache einer Hypernatriämie sind die osmotisch wirksamen Abführmittel Lactulose und Sorbitol, welche vorwiegend in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie angewendet werden. So arbeiten Nelson et al. [129] heraus, dass 20 von 75 Fällen unter Lactulosetherapie eine Hypernatriämie entwickelten.

Im Rahmen der Behandlung mit den oben aufgezählten Medikamenten kann sich in der klinischen Praxis eine Hypernatriämie entwickeln. Bereits die geringe Patientenzahl mit Hypernatriämie in unserer Beobachtung gibt Hinweise für eine geringere Bedeutung im Rahmen der UAW. Vielmehr entwickelt sich eine Hypernatriämie während des stationären Aufenthaltes und erfordert diesbezüglich eine sorgfältige Aufsicht hinsichtlich der Verwendung dieser AZM, insbesondere bei Hochrisikopatienten (Ältere, Intensivpatienten).

5 Zusammenfassung

Zu den häufigsten medizinischen Behandlungen in Deutschland gehört die medikamentöse Therapie. Nebenwirkungen sowie Interaktionen von AZM sind für Mediziner nur schwer zu überschauen. Diese unerwünschten AZM-Wirkungen führen zu stationären Krankenhausaufnahmen, welche neben medizinischen Problemen auch zu einer finanziellen Belastung des Gesundheitswesens beitragen. Demzufolge ist die Erkennung, Berichterstattung sowie die Vermeidung der UAW unerlässlich für eine kontinuierliche Verbesserung im Arzneimittelgebrauch hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie.

Neben Blutungen und kardiovaskulären Störungen gehören Elektrolytstörungen zu den häufigsten UAW. In der vorliegenden Arbeit wurden anhand der Daten des regionalen Pharmakovigilanzentrums Rostock zum einen die Fälle schwerwiegender Elektrolytstörungen beschrieben und zum anderen Assoziationen von schwerwiegenden Elektrolytstörungen mit bestimmten Arzneimitteln sowie Arzneimittelkombinationen ermittelt. Hierzu dienten Verfahren der Disproportionalitätsanalyse zur Signalgenerierung in einer UAW-Datenbank, die ebenfalls hinsichtlich ihrer Eignung Signale für schwerwiegende UAW zu generieren, untersucht wurden.

Bei der Gewinnung der Fälle mit einer schwerwiegenden Elektrolytstörung begrenzten wir unsere Recherche auf die häufigsten Störungen von Elektrolytstörungen, die den Natrium- und Kaliumstoffwechsel betreffen. Magnesium-, Calcium- und Phosphatstörungen wurden nicht berücksichtigt. Entsprechend der typischen Symptome einer Störung des Natrium- und Kaliumstoffwechsels wurden UAW-Bezeichnungen aus den Jahren 2003/04 und 2006/07 herausgefiltert und nach Begutachtung der einzelnen Fallbeschreibungen hinsichtlich der Laborwerte die tatsächlichen Fälle schwerwiegender Elektrolytstörungen ermittelt.

Unter Anwendung der Disproportionalitätsanalysen, welche grundsätzlich auf dem angenommenen Prinzip der Fall-Kontrollstudie basieren, konnte durch Ermittlung des reporting odds ratio (ROR) eine Aussage über eine Disproportionalität einer bestimmten Arzneimittelaufnahme zwischen Fall- und Kontrollgruppe getroffen werden. Dadurch ließ sich ein Signal für ein Risiko eines Arzneimittels für die Entwicklung einer Elektrolytstörung hervorheben. Eine Weiterentwicklung des Prinzips der Ermittlung der ROR durch logistische Regression durch das niederländische Pharmakovigilanzsystem Lareb, ließ zudem Signale für UAW durch AZM-Interaktionen darstellen.

In den untersuchten Jahren wurden insgesamt 1360 Patienten wegen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung in den internistischen Abteilungen Rostocks stationär aufgenommen, davon 130 (9,6 %) Patienten wegen einer Elektrolytstörung. Von unseren untersuchten Patienten mit möglicherweise arzneimittelbedingten Elektrolytstörungen wiesen 39 % eine Hyperkaliämie und 61 % eine Hyponatriämie auf. Vor allem Patienten älter 70 Jahre sind von Störungen des Elektrolythaushaltes betroffen.

Neben physiologischen Veränderungen spielen die Anzahl für Begleiterkrankungen sowie die Begleitmedikation eine wesentliche Rolle. Die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist eine der wichtigsten altersassoziierten physiologischen Veränderungen. So hat eine

Einschränkung der GFR große Bedeutung für den Wirkspiegel und kann zu einer bei Standarddosierung oft nicht rechtzeitig bemerkten Überdosierung führen. Ebenso sind Multimorbidität und Polypharmazie eindeutige Prädiktoren für Elektrolytstörungen. Patienten mit einer Hyperkaliämie und einer Hyponatriämie nahmen signifikant mehr Arzneimittel gleichzeitig ein, als Patienten ohne eine Elektrolytstörung. Des Weiteren wären 36,4 % unserer Elektrolytstörungen vermeidbar gewesen. 56,1 % von ihnen wiesen innerhalb der letzten vier Wochen vor Eintreten der UAW einen Arztbesuch auf und sogar 46,9 % erhielten die Verordnung eines neuen Medikamentes. Dies verdeutlicht die Bedeutung, dass mit jedem neuen Medikament mögliche Interaktionen unübersichtlicher werden und jedes zusätzlich verordnete Medikament im Sinne einer Verschreibungskaskade zum Problem der Polypharmazie beiträgt.

Vor allem Arzneistoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System inhibieren, stehen in Zusammenhang mit Hyperkaliämien. Besondere Aufmerksamkeit ist bei der kombinierten Therapie mit ACE-Hemmern und Aldosteron-Antagonisten sowie die Monotherapie mit Aldosteron-Antagonisten geboten. Es sollte möglichst in kleinen Therapiedosierungen gestartet werden sowie im Vorfeld Kenntnisse zur Nierenfunktion sowie der Elektrolyte gewonnen werden. Ebenfalls regelmäßige Kontrollen der Nierenretentionsparameter können das Risiko reduzieren, eine Hyperkaliämie zu begünstigen. Hypokaliämien stehen häufig im Zusammenhang mit Thiazid- und Schleifendiuretika, vor allem deren Kombination kann ein höheres Risiko darstellen. Die häufigste Elektrolytstörung (61 %) stellt die Hyponatriämie dar. Zu den begünstigen Arzneistoffen gehören die Psychopharmaka (Antiepileptika), Diuretika sowie interessanterweise die Protonen-Pumpen-Inhibitoren. Weitere potentielle Risiken stellen das weibliche Geschlecht dar sowie die Kombination von Medikamenten, welche ebenfalls eine Hyponatriämie begünstigen können. Dieser Effekt sollte bei der Verschreibung von Antiepileptika bei Patienten, die bereits Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika und Protonen-Pumpen-Inhibitoren in der Vormedikation aufweisen, berücksichtigt werden.

Insgesamt kann das Risiko eine Elektrolytstörung zu begünstigen, durch umsichtige Indikationsstellung, Monitoring der Therapie sowie der Dosisanpassung an die Nierenfunktion, reduziert werden.

Zusammenfassend suggerieren unsere Ergebnisse, dass eine Datenbank zur systematischen Erfassung von schwerwiegenden UAW, die zur Krankenhausaufnahme geführt haben, geeignet ist, schwerwiegende UAW aus der täglichen Behandlungspraxis zu beschreiben und mit Hilfe der Disproportionalitäts-Analyse sowohl Signale für UAW für einzelne Arzneimittel als auch für AZM-Interaktionen zu generieren. Die zunehmende Komplexität der Pharmakotherapie mit ihren spezifischen Wirkstoffen hat zu einer Zunahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit deren schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten sowie der dadurch bedingten Krankenhausaufnahmen geführt. In den randomisierten Kontrollstudien wird das absolute Risiko einer UAW häufig unterschätzt. Denn hingegen der klinischen Praxis, in der Patienten größtenteils älter als 70 Jahre sind, werden in Studien häufig nur junge und gesunde Patienten aufgenommen. Des Weiteren sind die Studienlaufzeiten oft zu kurz, um häufig auftretende UAW zu detektieren. Ebenso sind sie

mit einem hohen logistischen Aufwand verbunden, wodurch sie weniger gut für seltene AZM geeignet sind. Aus diesen Gründen gewinnt die Signalgenerierung in den Systemen der Spontanberichterfassung im Rahmen der Arzneimitteltherapie immer mehr an Bedeutung und trägt zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und der Kosten-Nutzen-Relation in der gesamten Medizin bei.

6 Literaturverzeichnis

1. Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E, Kämpfe S et al. (2014) Polypharmazie und Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter. *Z Gerontol Geriat* 47(4): 293–301. doi: 10.1007/s00391-013-0562-0
2. Edwards IR, Aronson JK (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 356(9237): 1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
3. Thürmann PA (2006) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Pathologe* 27(1): 6–12. doi: 10.1007/s00292-005-0805-y
4. Ramírez E, Rossignoli T, Campos AJ et al. (2013) Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *European Journal of Clinical Pharmacology* 69(1): 97–110. doi: 10.1007/s00228-012-1303-9
5. Haas CS (2014) Hyponatriämie: Differenzialdiagnose und Therapie (Hyponatremia: differential diagnosis and therapy). *Internist (Berl)* 55(12): 1427–40; quiz 1441–2. doi: 10.1007/s00108-014-3609-4
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341(10): 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
7. Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. (1992) Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *British Journal of Clinical Pharmacology* 33(1): 61–68
8. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ (1992) Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 49(9): 2229–2232
9. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM et al. (1994) Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 51(18): 2268–2272
10. Schneeweiss S, Hasford J, Göttinger M et al. (2002) Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 58(4): 285–291. doi: 10.1007/s00228-002-0467-0
11. Egberts, Antoine C G, Meyboom, Ronald H B, van Puijenbroek, Eugène P (2002) Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf* 25(6): 453–458
12. Herold G (2015) Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis, 2015th edn. Herold, Köln
13. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
14. Qian Y, Ye X, Du W et al. (2010) A computerized system for detecting signals due to drug-drug interactions in spontaneous reporting systems. *Br J Clin Pharmacol* 69(1): 67–73. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03557.x
15. van Puijenbroek, Eugène P., Egberts AC, Heerdink ER et al. (2000) Detecting drug–drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 56(9–10): 733–738. doi: 10.1007/s002280000215
16. Van Puijenbroek, E P, Egberts AC, Meyboom RH et al. (1999) Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *Br J Clin Pharmacol* 47(6): 689–693

17. Evans SJ, Waller PC, Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10(6): 483–486. doi: 10.1002/pds.677
18. van Puijenbroek, Eugène P, Bate A, Leufkens, Hubert G M et al. (2002) A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11(1): 3–10. doi: 10.1002/pds.668
19. Waller P, van Puijenbroek E, Egberts A et al. (2004) The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: 'deuce'. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13(8): 525-6; discussion 527-8. doi: 10.1002/pds.1002
20. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM et al. (2005) The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 4(5): 929–948. doi: 10.1517/14740338.4.5.929
21. Hazell L, Shakir, Saad A W (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf* 29(5): 385–396
22. Stricker BH, Tijssen JG (1992) Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J Clin Epidemiol* 45(10): 1177–1184
23. Burkhardt H, Wehling M (2010) Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten (Difficulties in pharmacotherapy of the elderly). *Internist (Berl)* 51(6): 737-47; quiz 748. doi: 10.1007/s00108-010-2582-9
24. Brennan TA (2004) Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *Quality and Safety in Health Care* 13(2): 145–151. doi: 10.1136/qshc.2002.003822
25. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL et al. (1992) Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 49(7): 1696–1700
26. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE et al. (2012) Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging* 29(8): 669–679. doi: 10.2165/11632630-000000000-00000
27. Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E (2009) Arzneimitteltherapie im Alter: Wo liegen die Probleme? Was soll man tun, was muss man lassen? (Drug therapy in the elderly :what are the problems? What are the dos and don'ts?). *Internist (Berl)* 50(12): 1415–1424. doi: 10.1007/s00108-009-2518-4
28. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW (1985) Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33(4): 278–285
29. Tanaka E (1998) Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function tests in liver disease. *J Clin Pharm Ther* 23(3): 161–170
30. Zeeh J, Platt D (2002) The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology* 48(3): 121–127
31. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni, André et al. (2012) Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68(12): 1667–1676. doi: 10.1007/s00228-012-1309-3
32. Boyd CM, Darer J, Boult C et al. (2005) Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 294(6): 716–724. doi: 10.1001/jama.294.6.716
33. Jaehde U, Thürmann PA (2012) Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen (Medication safety in nursing homes). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 106(10): 712–716. doi: 10.1016/j.zefq.2012.10.021
34. Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB (1992) Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 117(8): 634–640

35. Rochon PA, Gurwitz JH (1997) Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 315(7115): 1096–1099
36. Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G et al. (2010) Avoiding drug interactions: here's help. *J Fam Pract* 59(6): 322–329
37. Obreli Neto, Paulo Roque, Nobili A, Marusic S et al. (2012) Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the brazilian primary public health system. *J Pharm Pharm Sci* 15(2): 344–354
38. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M et al. (2009) Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 34(4): 377–386. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01021.x
39. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S et al. (2007) Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 63(2): 136–147. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x
40. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 329(7456): 15–19. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15
41. Lagnaoui R, Moore N, Fach J et al. (2000) Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56(2): 181–186
42. Müller-Oerlinghausen B, Ludwig W (2008) Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland: Allianz von Staat und Ärzteschaft. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102(9): 582–586. doi: 10.1016/j.zefq.2008.09.021
43. Dormann H, Sonst A, Müller F et al. (2013) Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 110(13): 213–219. doi: 10.3238/arztebl.2013.0213
44. Costa AJ (1991) Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Fam Pract* 8(3): 234–236
45. Johnell K, Klarin I (2007) The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 30(10): 911–918
46. Rodenburg EM, Stricker BHC, Visser LE (2011) Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *British Journal of Clinical Pharmacology* 71(1): 95–104. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03811.x
47. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y et al. (2002) Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens* 16(9): 631–635. doi: 10.1038/sj.jhh.1001458
48. Chen Z, Vaughn DA, Fanestil DD (1994) Influence of gender on renal thiazide diuretic receptor density and response. *J. Am. Soc. Nephrol.* 5(4): 1112–1119
49. Liu J, Sharma N, Zheng W et al. (2011) Sex differences in vasopressin V2 receptor expression and vasopressin-induced antidiuresis. *AJP: Renal Physiology* 300(2): F433. doi: 10.1152/ajprenal.00199.2010
50. Ravens U (2013) Medikamentöse Therapie bei Frauen – Was gilt es zu beachten? *Clin Res Cardiol Suppl* 8(S1): 32–37. doi: 10.1007/s11789-013-0055-0
51. Rastegar A, Soleimani M, Rastegar A (2001) Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 77(914): 759–764
52. Maddirala S, Khan A, Vincent A et al. (2008) Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on serum potassium levels and renal function in ambulatory outpatients: risk factors analysis. *Am. J. Med. Sci.* 336(4): 330–335. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181836ac7

53. Reardon LC, Macpherson DS (1998) Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch. Intern. Med.* 158(1): 26–32
54. Denus S de, Tardif J, White M et al. (2006) Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Am. Heart J.* 152(4): 705–712. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.030
55. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. (2004) Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J. Med.* 351(6): 543–551. doi: 10.1056/NEJMoa040135
56. Berry C, McMurray J (2001) Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone. *Am. J. Med.* 111(7): 587
57. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM et al. (2001) Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am. J. Med.* 110(6): 438–441
58. Blaustein DA, Babu K, Reddy A et al. (2002) Estimation of glomerular filtration rate to prevent life-threatening hyperkalemia due to combined therapy with spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade. *Am. J. Cardiol.* 90(6): 662–663
59. Cruz CS (2003) Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18(9): 1814–1819. doi: 10.1093/ndt/gfg295
60. Phillips CO, Kashani A, Ko DK et al. (2007) Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 167(18): 1930–1936. doi: 10.1001/archinte.167.18.1930
61. Phillips CO (2011) Combining angiotensin-receptor blockers with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ* 183(6): E309–11. doi: 10.1503/cmaj.110366.
62. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. (2008) Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 358(15): 1547–1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317
63. Frölich JC, Hollifield JW, Dormois JC et al. (1976) Suppression of plasma renin activity by indomethacin in man. *Circ. Res.* 39(3): 447–452
64. Romero JC, Dunlap CL, Strong CG (1976) The effect of indomethacin and other anti-inflammatory drugs on the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 58(2): 282–288. doi: 10.1172/JCI108470
65. Rogulj D, Hauptfeld M, Iskra MS et al. (2010) Extreme hyperkalaemia caused by concomitant use of a NSAID and an ace inhibitor in an elderly patient. *Arh Hig Rada Toksikol* 61(2): 241–245. doi: 10.2478/10004-1254-61-2010-1997
66. Lafrance J, Miller DR (2012) Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: a nested case-control study. *Am. J. Kidney Dis.* 60(1): 82–89. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.328
67. Hay E, Derazon H, Bukish N et al. (2002) Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med* 22(4): 349–352
68. Liamis G, Milionis H, Elisaf M (2008) Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int. J. Clin. Pract.* 62(10): 1572–1580. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01860.x

69. Palmer BF (2004) Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N. Engl. J. Med.* 351(6): 585–592. doi: 10.1056/NEJMra035279
70. DeFronzo RA (1980) Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int.* 17(1): 118–134
71. Arruda JA, Battle DC, Sehy JT et al. (1981) Hyperkalemia and renal insufficiency: role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am. J. Nephrol.* 1(3-4): 160–167
72. deLeiva A, Christlieb AR, Melby JC et al. (1976) Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 295(12): 639–643. doi: 10.1056/NEJM197609162951203
73. Jarman PR, Kehely AM, Mather HM (1995) Hyperkalaemia in diabetes: prevalence and associations. *Postgrad Med J* 71(839): 551–552
74. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ et al. (1987) Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am. J. Cardiol.* 60(7): 548–554
75. Grobbee DE, Hoes AW (1995) Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. *J. Hypertens.* 13(12 Pt 2): 1539–1545
76. Siegel D, Hulley SB, Black DM et al. (1992) Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 267(8): 1083–1089
77. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J et al. (2007) Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22(12): 3471–3477. doi: 10.1093/ndt/gfm471
78. Janko O, Seier J, Zazgornik J (1992) Hypokaliämie--Häufigkeit und Schweregrad in einem allgemeinen Krankenhaus (Hypokalemia--incidence and severity in a general hospital). *Wien Med Wochenschr* 142(4): 78–81
79. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J et al. (2006) Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 61(1): 87–95. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02531.x
80. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. (2000) Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 35(5): 1025–1030
81. Palm C, Wagner A, Gross P (2011) Hypo- und Hypernatriämie. *Dtsch med Wochenschr* 136(01/02): 29–33. doi: 10.1055/s-0030-1269437
82. Liamis G, Milionis H, Elisaf M (2008) A review of drug-induced hyponatremia. *Am. J. Kidney Dis.* 52(1): 144–153. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004
83. Kwadijk-de Gijssel S, Bijl MJ, Visser LE et al. (2009) Variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower serum sodium concentration in patients on antidepressants. *British Journal of Clinical Pharmacology* 68(2): 221–225. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03448.x
84. Ashouri OS (1986) Severe diuretic-induced hyponatremia in the elderly. A series of eight patients. *Arch. Intern. Med.* 146(7): 1355–1357
85. Chow K, Szeto C, Wong T et al. (2003) Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 96(12): 911–917. doi: 10.1093/qjmed/hcg157
86. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R et al. (2013) Thiazide-Associated Hyponatremia: A Population-Based Study. *American Journal of Kidney Diseases* 62(1): 67–72. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.365
87. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H et al. (2012) Progression of Hyponatremia is Associated With Increased Cardiac Mortality in Patients Hospitalized for Acute

- Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 18(8): 620–625. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.415
88. Leung AA, Wright A, Pazo V et al. (2011) Risk of Thiazide-induced Hyponatremia in Patients with Hypertension. *The American Journal of Medicine* 124(11): 1064–1072. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.031
 89. Arampatzis S, Gaetcke L, Funk G et al. (2013) Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas* 75(1): 81–86. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.007
 90. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G et al. (2007) Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J. Investig. Med.* 55(1): 36–44
 91. Sonnenblick M (1993) Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *CHEST* 103(2): 601. doi: 10.1378/chest.103.2.601
 92. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM et al. (1994) Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* 5(4): 1106–1111
 93. Guan Y, Wu X, Xu M et al. (2014) [Impact of loop diuretics on blood sodium in patients hospitalized for heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 42(7): 582–587
 94. Diaconu CC, Balaceanu A, Bartos D (2014) Diuretics, first-line antihypertensive agents: are they always safe in the elderly? *Rom J Intern Med* 52(2): 87–90
 95. Arampatzis S, Funk G, Leichtle A et al. (2013) Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med* 11(1): 83. doi: 10.1186/1741-7015-11-83
 96. Rammer M, Weber T, Laßnig E, Porodko M, Ammer M, Eber B Arterielle Hypertonie und Elektrolytstörungen. Accessed 29 Jan 2014
 97. Sonnenblick M, Rosin AJ (1986) Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatraemia. *Postgrad Med J* 62(728): 449–452
 98. Gill G, Huda B, Boyd A et al. (2006) Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65(2): 246–249. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x
 99. Handler J (2008) Well tolerated spironolactone-related hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10(4): 317–321
 100. Hirschl MM, Seidler D, Laggner AN (1994) Spironolactone-associated hyponatremic coma. *Nephron* 67(4): 503
 101. K. M, H. L, A. L et al. (2002) Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology* 58(2): 143–148. doi: 10.1007/s00228-002-0438-5
 102. Bavbek N, Kargili A, Akcay A et al. (2006) Recurrent Hyponatremia Associated With Citalopram and Mirtazapine. *American Journal of Kidney Diseases* 48(4): e61. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.07.011
 103. Twardowsky CA, Bertolucci CB, Gracia, Cleverston de Macedo et al. (2006) Severe hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 64(1): 142–145
 104. van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB et al. (1994) Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 35(1): 181–188
 105. Ringel RA, Brick JF (1986) Perspective on carbamazepine-induced water intoxication: reversal by demeclocycline. *Neurology* 36(11): 1506–1507
 106. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ et al. (2002) Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann. Neurol.* 51(5): 613–620. doi: 10.1002/ana.10190
 107. Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D (2004) Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas)* 40(10): 935–942

108. Yassa R, Nastase C, Camille Y et al. (1987) Carbamazepine, diuretics, and hyponatremia: a possible interaction. *J Clin Psychiatry* 48(7): 281–283
109. Ranta A, Wooten GF (2004) Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and thiazide diuretics. *Epilepsia* 45(7): 879. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.00604.x
110. Bebart VS, King JA, McDonough M (2008) Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium. *Am J Emerg Med* 26(4): 519.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2007.08.026
111. Buon M, Gaillard C, Martin J et al. (2013) Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 61(11): 2052–2054. doi: 10.1111/jgs.12534
112. Brewster UC, Perazella MA (2007) Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin. Nephrol.* 68(2): 65–72
113. Girndt M (2011) Störungen des Elektrolytstoffwechsels. *Internist* 52(8): 963–976. doi: 10.1007/s00108-011-2819-2
114. Aiyagari V, Deibert E, Diringer MN (2006) Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *Journal of Critical Care* 21(2): 163–172. doi: 10.1016/j.jcrc.2005.10.002
115. Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel, R J et al. (1999) Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit. Care Med.* 27(6): 1105–1108
116. Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M et al. (2008) Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23(1): 136–143. doi: 10.1093/ndt/gfm376
117. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M (2009) A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus* 2(5): 339–346. doi: 10.1093/ndtplus/sfp085
118. Marples D, Frøkiaer J, Knepper MA et al. (1998) Disordered water channel expression and distribution in acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110(5): 401–406
119. Jeffery J, Ayling RM, McGonigle, Richard J S (2007) Successful rescue of severe hypernatraemia (196 mmol/L) by treatment with hypotonic fluid. *Ann. Clin. Biochem.* 44(Pt 5): 491–494. doi: 10.1258/000456307781646120
120. Cogan E, Svoboda M, Abramow M (1987) Mechanisms of lithium-vasopressin interaction in rabbit cortical collecting tubule. *Am. J. Physiol.* 252(6 Pt 2): F1080-7
121. Miller PD, Linas SL, Schrier RW (1980) Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 243(24): 2513–2515
122. Forrest JN, Cox M, Hong C et al. (1978) Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N. Engl. J. Med.* 298(4): 173–177. doi: 10.1056/NEJM197801262980401
123. Kim SW, Yeum CH, Kim S et al. (2001) Amphotericin B decreases adenylyl cyclase activity and aquaporin-2 expression in rat kidney. *J. Lab. Clin. Med.* 138(4): 243–249. doi: 10.1067/mlc.2001.117826
124. Nguyen MK, Nielsen S, Kurtz I (2003) Molecular pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus. *Clin. Exp. Nephrol.* 7(1): 9–17. doi: 10.1007/s101570300001
125. Amlal H, Krane CM, Chen Q et al. (2000) Early polyuria and urinary concentrating defect in potassium deprivation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 279(4): F655-63
126. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J et al. (2003) Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 107(21): 2690–2696. doi: 10.1161/01.CIR.0000070422.41439.04

127. Otsuka T, Sakai Y, Ohno D et al. (2013) The effects of tolvaptan on patients with severe chronic kidney disease complicated by congestive heart failure. *Clin Exp Nephrol* 17(6): 834–838. doi: 10.1007/s10157-013-0788-6
128. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI (1987) Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann. Intern. Med.* 107(3): 309–319
129. Nelson DC, McGrew WR, Hoyumpa AM (1983) Hypernatremia and lactulose therapy. *JAMA* 249(10): 1295–1298

Thesen

- (1) Zu den schwerwiegenden UAW gehören neben Blutungen und kardiovaskulären Störungen, vor allem Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
- (2) Kalium- und Natriumstoffwechselstörungen gehören zu den häufigsten Elektrolytstörungen infolge von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, deren Spektrum von Adynamie und Gangstörungen durch eine Hyponatriämie bis hin zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen durch eine Hyperkaliämie charakterisiert sind.
- (3) Aus der UAW-Datenbank des regionalen Pharmakovigilanzentrums Rostock wurden die Gruppen mit und ohne Elektrolytstörungen hinsichtlich der Assoziation zwischen dem Auftreten einer Elektrolytstörung und der Exposition gegenüber einem einzelnen AZM sowie möglichen Arzneimittelinteraktionen untersucht. Dazu wurden die Disproportionalitäts-Analysen als quantitative Methode der Signalgenerierung angewandt.
- (4) Die Basis jeder Disproportionalitäts-Analyse ist grundsätzlich das angenommene Prinzip einer Fall-Kontrollstudie. Anwendung findet das reporting odds ratio (ROR), welches eine Aussage über eine Disproportionalität einer bestimmten AZM-Einnahme zwischen Fall- und Kontrollgruppe liefert und demzufolge eine Signalgenerierung für das Risiko eines Arzneimittels zur Entwicklung einer Elektrolytstörung bedingt.
- (5) Die Weiterentwicklung des ROR durch eine logistische Regression ermöglicht den Erhalt von Signalen für UAW durch AZM-Interaktionen.
- (6) Aus den Ergebnissen der Datenbank konnte abgeleitet werden, dass Patienten mit Elektrolytstörungen älter sind. So waren 77 % der Patienten älter als 70 Jahre.
- (7) Eine Polypharmazie trägt zu einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von Elektrolytstörungen bei. Bei Patienten mit Elektrolytstörungen wurden durchschnittlich 7 verschiedene Arzneistoffe eingenommen. In der Gruppe mit Hyperkaliämie und Hyponatriämie nahmen die Patienten sogar signifikant mehr AZM ein als jene ohne Elektrolytstörung.
- (8) Von unseren UAW (Elektrolytstörungen) wären 36 % vermeidbar gewesen.
- (9) Signale für die Begünstigung einer Hyperkaliämie konnten für AT₁-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten sowie die kombinierte Einnahme von ACE-Hemmern mit Aldosteron-Antagonisten gewonnen werden.
- (10) Im Zusammenhang mit einer Hypokaliämie gelang die Identifizierung von Signalen für Thiazid- und Schleifendiuretika sowie deren Kombination.
- (11) Bei der häufigsten Elektrolytstörung (Hyponatriämie) fanden sich neben Signalen bekannter AZM (Thiazid-, Schleifendiuretika; Antiepileptika) auch Hinweise für Protonenpumpen-Inhibitoren. Insbesondere die Polypharmazie mit Antiepileptika und PPI zeigt ein Signal für schwere Hyponatriämien.

- (12) Von einer Hyponatriämie war signifikant häufiger das weibliche Geschlecht betroffen.
- (13) Disproportionalitätsanalysen aus einer Datenbank zur systematischen Erfassung von schwerwiegenden UAW sind geeignet, sowohl Signale für einzelne AZM-UAW als auch für AZM-Interaktionen zu generieren.
- (14) Die Signalgenerierung in den Systemen der Spontanberichterfassung stellt ein großes Potential für die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und der Kosten-Nutzen-Relation der gesamten Medizin dar.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. B. Drewelow für die freundliche Überlassung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Müller, für die freundliche und stets geduldige wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Gestaltung der Arbeit.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mich bei der Arbeit tatkräftig unterstützten. Insbesondere meiner Mutter möchte ich Danke sagen für ihre Hilfe, die für das Gelingen der Arbeit ganz besonders wertvoll war.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die zur Dissertation eingereichte Arbeit selbstständig und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst wurde. Den verwendeten Werken inhaltlich entnommene Textstellen wurden als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde an keiner anderen Fakultät eingereicht.

Schwerin, den 08.10.2016

Michaela Philipp

Anhang

Anhang 1 Entscheidungsalgorithmus zur intrinsischen Kausalitätsanalyse nach Bégaud et al. (1985)

Einteilung eines UAE nach chronologischen Kriterien							
	Beziehung zum Beginn einer Reaktion (Zeitintervall nach Exposition)						
	Wahrscheinlich			möglich			auszuschließen
(Re)exposition	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)	
Zeitverlauf							
wahrscheinlich	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
unbestimmt	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
unwahrscheinlich	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
<p>Erläuterung: Das Zeitintervall von der Medikamenteneinnahme bis zum Auftreten des UAE, der Verlauf nach Absetzen des Arzneimittels und das Ergebnis der Reexposition sind die drei Kriterien zur chronologischen Beurteilung des UAE. Sie ergeben in Kombination eine vierstimmige Bewertung (C) des Zusammenhanges zwischen der Arzneimittelaufnahme und dem Auftreten eines UAE.</p> <p>C0 = Zeitlicher Zusammenhang auszuschließen; (R+) = Reexposition (R) ist positiv C1 = Zeitlicher Zusammenhang zweifelhaft; (R-) = Reexposition (R) ist negativ C2 = Zeitlicher Zusammenhang möglich; (R0) = Reexposition (R) ist nicht erfolgt C3 = Zeitlicher Zusammenhang wahrscheinlich</p>							

Einteilung eines UAE nach Symptomen						
	Symptome deuten auf die ursächliche Rolle des Arzneimittels oder von Risikofaktoren hin			andere Fälle		
Andere Erklärung des UAE als durch Medikament	<i>Zuverlässige und spezifische Labortests</i>					
	(L+)	(LØ)	(L-)	(L+)	(LØ)	(L-)
NONE (keine Ursache) nach Durchführung einer geeigneten Suche zum Ausschluss alternativer Ursachen	S3	S3	S1	S3	S2	S1
POSSIBLE (mögliche Ursache) keine andere Erklärung möglich oder vorhanden als arzneimittelbedingt	S3	S2	S1	S3	S1	S1
<u>Erläuterung:</u> Die symptomatischen Kriterien berücksichtigen die Symptome selbst, wie auch klinische und paraklinische Befunde. Sie berücksichtigen gesicherte Risikofaktoren und, wenn gegeben, das Ergebnis spezifischer Labortests (L) (+ 0 positiv; - = negativ; Ø = nicht durchführbar). S1 = zweifelhafte Symptomatologie; S2 = mögliche Symptomatologie; S3 = wahrscheinliche Symptomatologie						

Abschließende Beurteilung			
Symptomatologie Chronologische Abfolge	S1	S2	S3
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4
<p>Erläuterung: Die Kombination der chronologischen und der symptomatischen Maßzahlen ergibt eine zusammenfassende, abschließende Beurteilung in fünf Stufen (I0 – I4), die die Bedeutung eines Arzneimittels für die Entstehung von UAE charakterisieren.</p> <p>I0 = unwahrscheinlich; I1 = zweifelhaft; I2 = möglich; I3 = wahrscheinlich; I4 = sehr wahrscheinlich</p>			